

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. Anna Grafnetterová

Biomonitoring vybraných biomarkerů v české populaci v rámci spojených projektů COPHES a DEMOCOPHES.

The biomonitoring of the selected biomarkers in the Czech population within the scope of the joined projects COPHES and DEMOCOPHES.

Diplomová práce

Školitelka: Prof. MUDr. Milena Černá DrSc.

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 1. května 2013

Anna Grafnetterová

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat své školitelce prof. MUDr. Mileně Černé, DrSc. za trpělivé vedení a odborné připomínky v průběhu celého vypracovávání této diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala pracovníkům Státního zdravotního ústavu za odborné konzultace. A v neposlední řadě děkuji celé své rodině za podporu především v závěru psaní diplomové práce.

Obsah

Obsah	4
Seznam zkratk	6
Abstrakt	8
Abstract.....	9
1. Úvod k diplomové práci	10
1.1. Kompozice diplomové práce	11
2. Cíle práce	13
3. Teoretická část.....	15
3.1. Humánní biomonitoring	15
3.1.1. Definice humánního biomonitoringu	16
3.1.2. Historie humánního biomonitoringu	18
3.1.3. Humánní biomonitoring v ČR	18
3.1.4. Biomarkery	19
3.1.5. Matrice	20
3.1.6. Výstupy humánního biomonitoringu, významné hodnoty	24
3.1.7. Vnímavé populační skupiny	26
3.1.8. Projekty humánního biomonitoringu ve světě	26
3.2. Projekty COPHES a DEMOCOPHES	28
3.3. Sledované biomarkery	29
3.3.1. Rtuť	29
3.3.2. Kadmium	32
3.3.3. Kotinin	34
3.3.4. Ftaláty	39
4. Metodická část.....	46
4.1. Soubor sledovaných jedinců studie DEMOCOPHES a jejich výběr	46
4.1.1. Kritéria pro vstup matky a jejího dítěte do studie	46
4.1.2. Výběr dvojic matka-dítě	47
4.2. Metody	50
4.2.1. Dotazníkové šetření a odběr vzorků	50
4.2.2. Analýza jednotlivých biomarkerů	57
5. Výsledky	59
5.1. Popis získaného souboru jedinců	59
5.1.1. Popisná statistika souboru matek:	59
5.1.2. Popisná statistika souboru dětí:	62
5.2. Vztah expozice matky a jejího dítěte	66
5.2.1. Rtuť ve vlasech	66
5.2.2. Kadmium v moči	68

5.2.3. Kotinin v moči.....	71
5.2.4. Součet metabolitů ftalátu DEHP (5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP).....	74
5.3. Vztah naměřených hodnot ke zvoleným parametrům	76
5.4. Rtuť	78
5.5. Kotinin.....	80
6. Diskuze.....	82
6.1. Diskuze k metodice	82
6.2. Rtuť	87
6.3. Kadmium	89
6.4. Kotinin.....	92
6.5. Ftaláty.....	94
7. Závěr	96
Seznam obrázků, tabulek a grafů použitých v textu.....	98
Obrázky	98
Tabulky	99
Grafy	100
Seznam použité literatury	101
Přílohy.....	118

Seznam zkratek

7.RP EU	7. rámcový program evropské unie
AAS	atomová absorpční spektrometrie
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BBP	Butyl benzyl ftalát
BMI	Body mass index
CDC	Center for disease control and prevention
COPHES	Consortium to perform human biomonitoring on European scale
ČR	Česká republika
DBP	dibutyl ftalát
DDE	dichlorodifenyldichloroethylen
DDT	dichlorodifenyiltrichloroethane
DEHP	bis (2-ethylhexyl) ftalát
DEMOCOPHE S	Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale
DEP	diethyl ftalát
DiDP	diisodecyl ftalát
DiNP	diisononyl ftalát
DMP	dimethyl ftalát
DNA	deoxiribonukleová kyselina
EDCs	endokrinní disruptory/modulátory
G - EQUAS	German external quality assessment scheme for analyses in biological material
ETS	environmental tobacco smoke
EU	Evropská unie
GerES	German Environmental Surveys
GIT	gastrointestinální trakt
GC	plynová chromatografie
HBM	humánní biomonitoring
HCB	hexachlorobenzen
HCH	hexachlorocyclohexan
HPLC	vyskoúčinná kapalinová chromatografie

IARC	International agency for research on cancer
ICI	Interlaboratory comparison investigation
ICP - MS	inductively coupled plasma mass spectrometry
IUGR	intrauterinní růstová retardace
KHS	krajská hygienická stanice
LOD	limit detekce
LOQ	limit kvantifikace
MBzP	monobenzyl
MeHg	methyl rtuť
MEHP	monoethylhexyl ftalát
MEP	monoethyl ftalát
MEPP	mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) ftalát
MCHP	monocyklohexylf talát
MMP	monomethyl ftalát
MMHP	mono[2-(carboxymethyl)hexyl] ftalát
MnBP	monobutylftalát
MS	hmotnostní spektrometrie
MZSO	Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k prostředí
NHANES	National health and nutrition examination survey
PAH/PAU	polyaromatické uhlovodíky
PCB	polychlorované bifenyly
PFOA	perfluorooktanové kyseliny
PFOS	perfluoroktansulfonan
POPs	perzistentní organické polutanty
PVC	polyvinylchlorid
RNA	ribonukleová kyselina
SOP	standardní operační postup
SRN	Spolková republika Německo
SZÚ	Státní zdravotní ústav
US EPA	United states Environmental protection Agency
USA	Spojené státy americké
WHO	Světová zdravotnická organizace

Abstrakt

Humánní biomonitoring představuje v dnešní době důležitý nástroj pro sledování expozice člověka environmentálním polutantům. Projekty COPHES a DEMOCOPHES se zabývají harmonizovaným přístupem k humánnímu biomonitoringu v rámci Evropy. Tento postup umožní získat srovnatelná data na mezinárodní úrovni.

Pro tuto pilotní studii byly vybrány 4 biomarkery (rtuť, kadmium, kotinin a metabolity ftalátů), které jsou v současné době velmi sledovány. Projektu COPHES se zúčastnilo celkem 27 evropských států a postupy byly ověřovány v 16 zemích Evropské Unie a ve Švýcarsku (projekt DEMOCOPHES). Byly zvoleny dvě lokality lišící se hustotou obyvatel – pro ČR se jednalo o Prahu a Liberecko. Jako citlivé populační skupiny byly vybrány děti ve věku 6 – 11 let a jejich matky do věku 45 let. Do studie bylo celkem zapojeno 120 párů matka – dítě. Vybraným jedincům byly odebrány vzorky biologického materiálu (vlasy a moč). Dále byly od účastníků pomocí dotazníků získány informace o jejich stravování a stylu života, bydlení, vzdělání, zaměstnání a kuřáckých návycích. Získané informace byly propojeny s výsledky analýz biologického materiálu a statisticky vyhodnoceny.

Z výsledků bylo zjištěno, že naměřené hladiny sledovaných biomarkerů nepřekračují zdravotně významné limitní hodnoty (pokud jsou stanoveny). Dále pak na základě použití harmonizovaných a standardizovaných protokolů a zajištění kvality lze generovat data srovnatelná na mezinárodní úrovni. Jednotné standardní operační postupy tak představují základ pro další rozvoj humánního biomonitoringu a využití dat pro regulaci expozice a další preventivní opatření.

Klíčová slova: Humánní biomonitoring, COPHES, DEMOCOPHES, rtuť, kadmium, kotinin, ftaláty

Abstract

Human biomonitoring represents today an important tool for the monitoring of the human beings exposition to the environmental pollutants. COPHES and DEMOICOPHES projects are address to harmonized approach to human biomonitoring within Europe. This process enables receiving comparable data on the international level.

Four biomarkers (mercury, cadmium, kotinin and phthalate metabolites) were selected for this pilot study; all of them are extensively monitored at present. 27 European states at all participated in these projects and procedures were tested in 16 countries of the European Union and the Switzerland. Two localities different in the population density – Prague and Liberec were selected for the Czech Republic. Children of age 6 – 11 and their mothers were selected as the sensitive population groups. Samples of biological material (hair and urine) were taken from the representative individuals. 120 pairs of mother - child were involved in the study. Information about participant's alimentation and life style, inhabitation, education, and smoking habits was gained in questioners. Obtained information was joined with results of analyses of biological material and was evaluated statistically.

It was found from results that recorded levels of monitored biomarkers do not exceed substantial healthy limits (in case they are stated). In addition in case of using of harmonized and standardized protocols and quality assurance it is possible to generate data comparable on the international level. Unified standard operational procedures represent basis for the next human biomonitoring development and its data utilization for the regulation of exposition as well as other preventive measures.

Key words: Human biomonitoring, COPHES, DEMOCOPHES, mercury, cadmium, cotinine, phtalates

1. Úvod k diplomové práci

Humánní biomonitoring (HBM) je velmi důležitou součástí sledování expozice člověka škodlivinám (environmentálním polutantům) a jejich možného nežádoucího účinku na zdravotní stav populace/jedince. Lze tak propojit environmentální znečištění (tzn. znečištění vody, ovzduší a půdy) a vliv polutantů na zdravotní stav populace i konkrétního jedince. Chemických látek, které je možné sledovat, existuje velmi mnoho, a proto se humánní biomonitoring zabývá vždy jen několika konkrétními chemickými látkami, které jsou pro dané období vytipovány jako nejdůležitější. Posledním trendem HBM je sledovat tyto chemické látky v matricích (biologickém materiálu), které jsou získávány neinvazivními metodami, tak aby dobrovolný dárce byl co nejméně omezen. Na výsledky získané pomocí HBM navazují doporučení pro jednotlivé sledované skupiny, která snižují přívod těchto škodlivých látek do organismu.

Prevence zdravotního stavu populace i konkrétního jedince je důležitou součástí každodenního života a proto jsem si vybrala toto téma diplomové práce. Každý den se můžeme v médiích setkat s informacemi, které se zabývají problematikou životního stylu (např. kouření, stravování, používání kosmetických přípravků, pohybové aktivity, sledování hodnot BMI apod.), ale zřídka se jedná o komplexní pohled na daný problém, což vede k mylné interpretaci dat předkládaných celé společnosti.

V této práci se zabývám jednou z možností, jak sledovat zatížení lidského organismu chemickými látkami a jejich vlivem na zdravotní stav jedince či celé populace. Ke každé sledované chemické látce se váže dotazník o životních podmínkách sledovaného jedince, který upřesňuje veškeré možné známé vlivy, jež mohou zvyšovat koncentraci této látky v organismu.

Má diplomová práce byla vypracována v rámci mezinárodního projektu COPHES, který se v posledních letech snaží navrhnout efektivnější metody HBM, tak aby bylo možné získat srovnatelné výsledky v celé Evropě. Data použitá v této práci byla získána v projektu DEMOCOPHES, který testoval tyto navrhované metody.

Projekty byly spolufinancované: z programu LIFE+LIFE09 ENV/BE/000410, MŠMT (číslo projektu 7EX11063), z prostředků SZÚ, PRVOUK P02-environmentální výzkum a z grantové smlouvy č. 244237 financované v rámci 7. RP Evropské unie.

V rámci obou projektů (COPHES/DEMO-COPHES) jsem se podílela na přípravě materiálů, především na překladu Základního dotazníku a dotazníku pro non - respondenty

do českého jazyka. Dále teké na přípravě materiálů, které se předávaly matkám. Účastnila jsem se terénních prací a vedla jsem s matkami řízené pohovory společně s odběry biologického materiálu jak matky, tak jejího dítěte. Získané informace jsem zadávala do vytvořené databáze. V závěru projektu jsem se podílela především na zpracování získaných výsledků a jejich interpretaci.

1.1. Kompozice diplomové práce

Předložená diplomová práce je strukturována do sedmi hlavních kapitol.

Kapitola 1 je věnována úvodu k diplomové práci. Je zde uvedeno, proč je důležité věnovat se tématu biomonitoringu a jeho efektivnějšímu využití. Dále tato kapitola představuje strukturu celé diplomové práce. Této kapitole předchází abstrakt v českém a anglickém jazyce, který shrnuje nejdůležitější informace diplomové práce.

V následující kapitole 2 je uvedena hlavní hypotéza diplomové práce a dílčí výzkumné otázky.

Teoretické části diplomové práce se věnuje kapitola 3, která je nezbytná pro objasnění základních pojmů a principů humánního biomonitoringu. Jsou zde popsány nejvýznamnější projekty a instituce, které se biomonitoringem zabývají po celém světě a stručná historie HBM v ČR. Dále je v této části zahrnut i popis evropských projektů COPHES a DEMOCOPHES, v jejichž rámci byla tato diplomová práce vypracována. Podkapitola 3.3 je celá věnována sledovaným biomarkerům v projektu DEMOCOPHES, popisu jejich vlastností, metabolismu a především důvodům, proč je důležité tyto látky sledovat.

Kapitola 4 je zaměřena na metodiky používané v rámci projektů COPHES a DEMOCOPHES. Popisuje způsob náboru dobrovolných jedinců, jejich oslovení a výběr podle předem daných kritérií. Dále jsou zde popsány jednotlivé používané dokumenty (dotazníky), postup při odběrech biologického materiálu a popis řízeného pohovoru s účastníky studie. V podkapitole 4.2 jsou stručně vyjmenovány použité laboratorní metody s příslušnými odkazy na podrobné standardní operační postupy. Laboratorní práce nebyla součástí mé diplomové práce.

Následující kapitola 5 je zaměřena na statistické zpracování získaných výsledků. Je rozdělena do tří částí. První část je věnována statistickému popisu sledovaného souboru jedinců. Druhá část sleduje vztah expozice matky a expozice jejího dítěte. Ve třetí části

jsou sledovány možné statistické závislosti mezi expozicí jedince a získanými informacemi z dotazníkového šetření.

Diskuze (kapitola 6) je rozdělena na část diskutující přípravné a terénní práce a část diskutující získané výsledky s odbornou literaturou. Následující kapitola 7 je věnována závěru.

Přílohová část obsahuje vzory jednotlivých dokumentů, použitých ve studii.

Diplomová práce je doplněna o seznam zkratk, který je pro přehlednost umístěn za obsahem. Seznamy obrázků, tabulek a grafů a seznam použité literatury jsou uvedeny na konci diplomové práce.

2. Cíle práce

Cílem této diplomové práce je popis nejnovějších metod používaných pro humánní biomonitoring, které by měly napomoci sjednocení jednotlivých postupů v rámci Evropské unie. Touto problematikou se zabýval projekt 7. RP EU COPHES, jehož úkolem bylo navrhnout jednotlivé postupy (odběr vzorků, analytické postupy a statistické zpracování), tak aby byly splnitelné a finančně dostupné pro všechny státy zapojené do projektu. Tyto postupy byly ověřovány v 17 evropských státech včetně ČR a demonstrovány v rámci projektu DEMOCOPHES. Sjednocení metodiky má umožnit srovnávání výsledků na mezinárodní úrovni, usnadnit komunikaci mezi jednotlivými laboratořemi a zlepšení interpretace získaných informací, tak aby byly přínosem pro společnost.

Cílem studie DEMOCOPHES je otestovat hypotézu, že *„HBM lze provádět soudržným a harmonizovaným způsobem v celé Evropě prostřednictvím společně vyvinutých protokolů, strategií a vědeckých nástrojů, a tím získat spolehlivá a srovnatelná data při efektivnějším využití zdrojů“*.

V tomto případě se jedná o pilotní studii, a proto byly dále stanoveny dílčí výzkumné otázky s ohledem na velikost sledovaného souboru a charakter získaných dat.

V rámci projektů COPHES/DEMOCOPHES byly vybrány dvě odlišné lokality pro získání dat. Výběr lokalit splňoval předem dané požadavky (viz kapitola 5.1). *Otázka 1: Je statisticky významný rozdíl v naměřených hodnotách mezi jednotlivými lokalitami?*

Předpokladem projektu COPHES je, že děti ve vybrané věkové skupině mají podobný životní styl (podobné stravování, pohybová aktivita, doba strávená v zakouřeném prostředí apod.) jako jejich matky, se kterými tráví mnoho společného času. Proto byly tyto skupiny vybrány a sledovány společně. Prostřednictvím matky lze získat více informací o dítěti. Velká část základního dotazníku byla věnována stravování matky a dítěte, kdy jednotlivé zvolené potraviny představují expoziční riziko. *Otázka 2: Konzumují děti dané potraviny stejně často jako jejich matky?*

Data získaná pomocí HBM v České republice se do dnešní doby vyhodnocovala převážně popisnou statistikou. Projekt COPHES tedy přinesl nový náhled na statistické vyhodnocení dat. Poprvé se tedy sledovala závislost naměřených hodnot u matky a u jejího

dítěte. *Otázka 3: Je mezi naměřenými hodnotami matky a jejího dítěte statisticky významný vztah?*

Mnoho studií ukazuje, že jedinci konzumující větší množství ryb nebo mořských produktů mají zvýšené hladiny rtuti v organismu (Díez 2008, Freire 2010, Chien 2010).

Otázka 4: Mají jedinci, kteří konzumují více ryb vyšší hladinu rtuti v organismu?

Některé studie (Al-Saleh 2013, Levy 2004, Woods 2007) jsou zaměřeny na vztah amalgámových plomb související s obsahem rtuti v organismu. Tyto studie ukazují, že děti, které mají více amalgámových zubních výplní, mají vyšší hladiny rtuti v organismu.

Otázka 5: Mají děti sledované ve studii COPHES/DEMOCOPHES s amalgámovými zubními výplněmi vyšší hladiny rtuti než děti, které amalgámové zubní výplně nemají?

Velmi častým tématem v dnešní době je vliv kouření na lidský organizmus. Mnohé zahraniční studie (Conrad 2010, Heinrich-Ramm 2002) používají jako specifický biomarker pro expozici tabákovému kouři kotinin. Kotinin byl i jedním z vybraných biomarkerů v projektech COPHES/DEMOCOPHES. V rámci HBM v ČR byl měřen poprvé touto metodou. *Otázka 6: Je kotinin vhodným biomarkerem ke zjištění míry vystavení tabákovému kouři?*

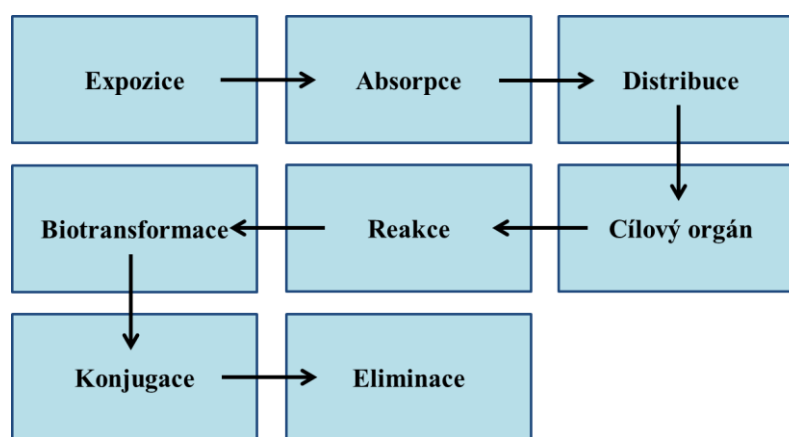
Obecně známým jevem je, že s věkem matky se zvyšují hladiny kadmia v moči, jak potvrzuje např. studie (Mortensen 2011). *Otázka 7: Souvisí hladina kadmia s věkem matky ve sledovaném souboru?*

V rámci projektů COPHES/DEMOCOPHES byly sledovány různé metabolity ftalátů. Vzhledem k tomu, že ftaláty jsou v ČR měřeny poprvé, je tato diplomová práce zaměřena pouze na vyhodnocení metabolitů ftalátů DEHP (5OH-MEHP, 5oxo-MEHP), pro které jsou stanoveny zdravotně významné limitní hodnoty. Používání tohoto ftalátu je v ČR omezeno vyhláškou (284/2006 Sb). Předpokladem tedy je, že by naměřené hodnoty neměly přesahovat stanovené limitní hodnoty a v rámci EU by měla jejich hladina postupně klesat. *Otázka 8: Jsou naměřené hodnoty sumy metabolitů DEHP nižší než stanovené zdravotně významné limity?*

3. Teoretická část

3.1. Humánní biomonitoring

Člověk je neustále vystavován různým chemickým látkám znečišťujícím prostředí. Tyto látky se do životního prostředí dostávají převážně ve spojení s antropogenní činností a mohou nežádoucím způsobem ovlivnit lidské zdraví (CDC 2009). Člověk může být těmto látkám exponován inhalačně, požitím a penetrací kůží či sliznicí. V organismu je daná látka absorbována, distribuována do jednotlivých tkání a orgánů, podléhá biotransformaci a je z organismu vyloučena (Obrázek 1). Některé látky mohou být dlouhodobě deponovány v určitých tělních kompartmentech, mají tzv. bioakumulační schopnost, která vede ke zvýšení interní koncentrace této látky, např. olovo v kostech, DDT či PCB v tuku).



Obrázek 1: Schéma vstupu chemické látky do organismu, její biotransformace a vylučování.

Zdravotní účinky expozice chemickým látkám z prostředí jsou určeny fyzikálně chemickými vlastnostmi dané látky, výší expozice, schopností organismu metabolizovat chemickou látku na biologicky neúčinné meziprodukty či finální produkty biotransformace. Dále pak na schopnosti organismu se vyrovnat s důsledky expozice, tedy na individuální vnímavosti jedince (Esteban 2009).

Zjištění a ověření expozice je tedy nejzávažnějším procesem při posuzování zdravotního účinku po kontaktu lidského organismu s chemickou látkou. Znalosti expozice populace a její výše je proto nezbytným poznatkem umožňujícím odhad rizika a

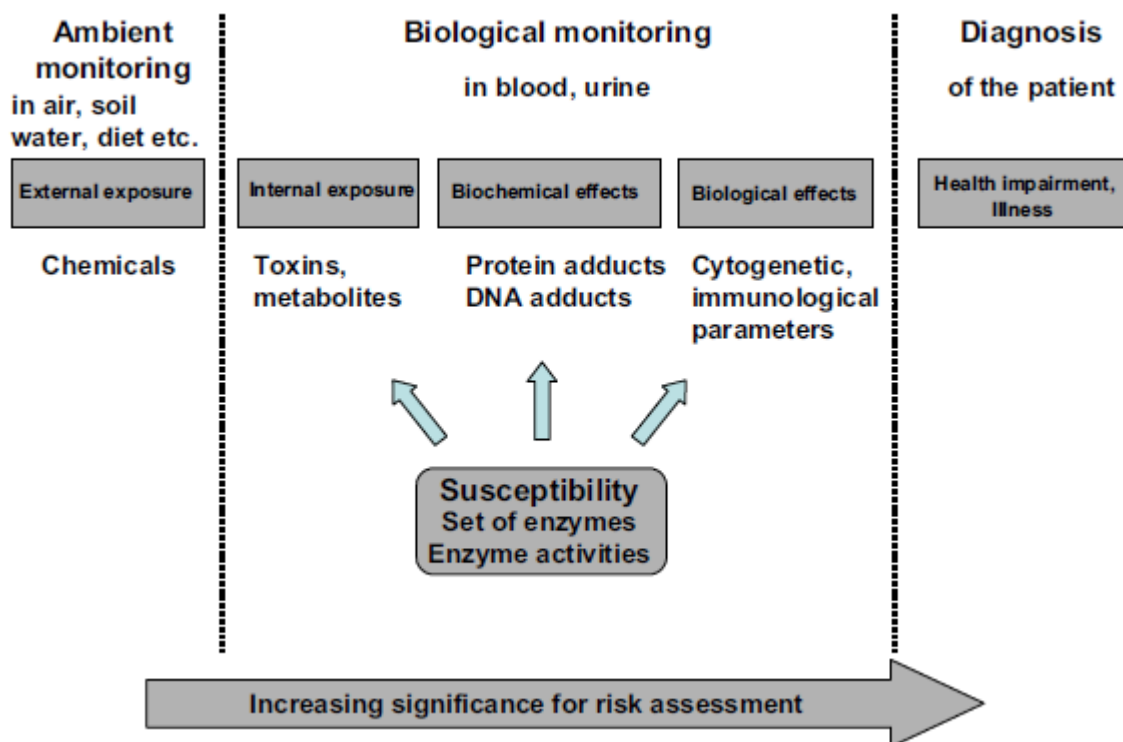
v závislosti na nich navrhnout preventivní opatření. Tato opatření musí být vhodná ke snížení expozice a zmírnění zátěže organismu.

Jedním ze stále častěji používaných nástrojů, který umožní zjistit, zda daná chemická látka skutečně pronikla do organismu člověka a zda tak může vyvolat nežádoucí zdravotní poškození, je humánní biomonitoring.

3.1.1. Definice humánního biomonitoringu

Humánní biomonitoring je měření expozice člověka environmentálním polutantům, determinace jejich produktů nebo metabolitů v krvi, moči a dalších matricích (CDC 2009). Podle definice (Zielhuis 1985) je humánní biomonitoring systematická kontinuální nebo opakující se činnost pro sběr biologických vzorků sloužících k analýze koncentrace polutantů, metabolitů nebo specifických nežádoucích látek po bezprostřední aplikaci s cílem posouzení expozice a zdravotního rizika pro ohrožené subjekty porovnáním naměřených hodnot s referenčními hodnotami a pokud je to nezbytné, zavedení nápravných opatření.

Původně se ke zjištění pracovní expozice používalo pouze měření koncentrace chemické látky v ovzduší na daném pracovišti. Toto měření ale neodpovídalo interní absorbované dávce, jak se dříve předpokládalo, protože expozice neprobíhá pouze inhalací a není absorbováno veškeré množství chemické látky vyskytující se v pracovním prostředí. Mnohem přesnější výsledky lze tedy získat měřením koncentrace chemické látky nebo jejích metabolitů v biologickém materiálu (tzv. interní expozice), které velmi dobře odpovídá absorbované dávce (Angerer 1996). V současné době se HBM dělí na monitorování interní dávky, monitorování biochemického efektu a biomonitoring časného nežádoucího biologického efektu (Obrázek 2). HBM je doplněn o výsledky monitorování prostředí (environmentální monitoring), jde o měření chemických látek v environmentálních matricích (voda, vzduch, půda, potraviny, atp.) a slouží pro identifikaci zdroje expozice. Výsledky pak mohou být využity pro stanovení limitů pro jednotlivé látky, které jsou do prostředí uvolňovány na základě činnosti člověka (Angerer 2007).



Obrázek 2: Schéma složek humánního biomonitoringu (Angerer 2007).

Humánní biomonitoring může poskytovat mnoho informací o možném zdravotním poškození organismu (Esteban 2009). Slouží k ochraně lidského zdraví v případě expozice chemickým látkám kontrolou množství, které je přijato (Angerer 2007), což vede k eliminaci expozičních zdrojů, k větší efektivnosti zákazů a postihů. Výsledky mohou objasnit vztahy mezi chemickou expozicí a chorobami nebo vývojovými vadami. Například studie (Jensen 2005) ukazuje na spojitost mezi vznikem poruch vývoje mozku a kojením, kdy se ve stravě matek objevuje velké množství mořských ryb.

Humánní biomonitoring lze využít také ke sledování geografické distribuce a kontaminace vybraných oblastí jak ukazuje například studie (Cambell 2003), která se zabývá kontaminací rtutí Viktoriina jezera ve východní Africe, nebo (Fitzgerald 1998) sledující Mohawské ženy z Akwesasne, které konzumují místní kontaminované ryby. Další studie uvádějí, že existují jisté vztahy mezi množstvím chemické látky v biologickém materiálu a stravovacími návyky či pracovní expozicí daného jedince (Paulsen 1996). HBM tak může upozornit na nové zdroje expozice, zjistit rozložení expozice v populaci, určit vnímavé nebo nejvíce exponované populační skupiny a dále odhadnout environmentální rizika u specifických kontaminantů. Je tedy vhodným nástrojem jak pro

odborné pracovníky, kteří se touto problematikou zabývají, tak pro politickou scénu, která může reagovat na doporučení a omezovat jednotlivé expoziční zdroje (Angerer 2007).

3.1.2. Historie humánního biomonitoringu

Hlavní principy humánního biomonitoringu se objevují ve 30. letech 20. století, kdy proběhlo první měření chemických látek v lidském organismu. U pracovníků se sledovala pracovní zátěž olovem a benzenovými metabolity (Kehoe 1935, Shrenk 1936). Látky byly sledovány v moči a krvi jedinců a výsledky informovaly o výši profesní expozice. Teprve v 60. letech se do laboratoří dostávají přístroje, které jsou vhodné pro analýzu vzorků s nízkými koncentracemi sledovaných látek v krvi a moči. Dnes je HBM zaměřen především na sledování expozice kovům a toxikologicky významným organickým látkám (např. persistentní chlorované organické látky, ftaláty apod.) (Angerer 2007).

Podle studie (Chang 2007) lze využít hodnoty HBM profesní expozice i pro zjištění účinnosti ochranných pomůcek pro pracovníky. Ve své studii se zaměřil na dělníky v lodních docích, kteří pracují se spreji a nátěry. Většina těchto pracovníků nosí pouze respirátory, které zamezí expozici inhalací, ale ne dermální penetrací. Při zjišťování efektivnosti používání ochranných oděvů nelze v laboratoři nasimulovat stejné podmínky, jaké jsou na pracovišti (teplota a vlhkost vzduchu, koncentrace par atd.) Proto byl v tomto případě využit HBM. Expozice kůží u pracovníků klesla při použití ochranných oděvů a rukavic. Na základě této studie bylo zjištěno, že HBM je vhodná metoda i pro hodnocení účinnosti ochranných pomůcek. Používání ochranných pomůcek výrazně snižuje expozici daného jedince. V neposlední řadě pak výsledky potvrzují, že dermální expozice je v těchto případech majoritní složkou zátěže pro organismus (Chang 2007).

3.1.3. Humánní biomonitoring v ČR

Na základě usnesení vlády č. 369/1991 Sb., zákona č. 258/2000 Sb. a podle usnesení vlády 810/1998 Sb. je od roku 1994 v ČR humánní biomonitoring součástí systému, který monitoruje zdravotní stav populace ve vztahu k životnímu prostředí (Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí - MZSO). Do dnešní doby představuje dvě časové periody. První období za roky 1994 - 2003 a druhé období za roky 2005 - 2009. V těchto studiích byli osloveni dospělí jedinci (dávci krve, 18 - 58 let), děti 8 - 10 let a kojící ženy, přednostně prvorodičky. Odběry vzorků byly prováděny ročně s četností nejprve 200, později cca 100 vzorků na lokalitu. Lokality byly vybrány tak, aby

byly zahrnuty jak oblasti s vysokým průmyslovým a dopravním zatížením (Praha, Plzeň, Ústí nad Labem), tak i oblasti s rekreačním a zemědělským charakterem (Benešov, Žďár nad Sázavou, Liberec).

V odebraných vzorcích byly sledovány tři skupiny biomarkerů. První skupina, těžké kovy (Pb, Cd, Hg) a stopové prvky (Cu, Zn, Se), byla zjišťována z krve a moči dospělých i dětí. Druhá skupina, indikátory pro PCB, DDT, DDE, HCB a HCH, byla sledována v krevním séru a mateřském mléce dospělých. Poslední skupina byla zaměřena na cytogenetické změny v periferních lymfocytech v krvi dospělých a dětí (Batápiová 2006, Černá 2012). Biomonitoring tak umožnil vytvoření adekvátních databází, zjištění současných „trendů“ v expozici populace a navržení opatření k redukci expozice a snížení zdravotního rizika (Černá 2007), jejichž účinek lze rovněž ověřit pomocí HBM.

Přestože humánní biomonitoring poskytuje mnoho důležitých informací, má také svá omezení. Jde především o obtížné získávání dobrovolníků pro odběry biologického materiálu. Dále pak o chemické a fyzikální vlastnosti některých sledovaných látek, které ovlivňují jak jejich samotný odběr, tak i následné zpracování a vyhodnocení výsledků. Například některé chemické látky jsou z organismu vylučovány velmi rychle, a proto poskytují dostatečné informace pouze v krátkém čase po expozici (Esteban 2009).

3.1.4. Biomarkery

Biomarker je fyziologický buněčný nebo molekulární indikátor používaný k hodnocení expozice xenobiotiku a jeho potenciálního vlivu na populaci (Guidotti 2008). Jde tedy o jakoukoliv chemickou látku, kterou lze zachytit v biologickém materiálu pomocí metod HBM. Biomarkery podávají informaci o tom, že látka vstoupila do organismu. Sledované biomarkery jsou voleny tak, aby splňovaly určitá kritéria, mezi která patří jak prokazatelnost v biologickém materiálu, tak i spojitost daného biomarkeru se zdravotním rizikem pro vybranou populační skupinu.

V dnešní době se sledují především kovy (olovo, rtuť, kadmium), metabolity ftalátů, pesticidy, složky tabákového kouře (nikotin, respektive jeho metabolit kotinin). Jednotlivé zastoupení biomarkerů se mění podle toho, co je pro který stát či region důležité. Každá ze studií je zaměřena na jiná zdravotní rizika a proto volí také jiné biomarkery.

3.1.5. Matrice

Biomarkery musí být detekovatelné v určitém biologickém materiálu, tedy v určité matrici. HBM využívá pro měření expozice různé matrice (např.: plná krev, krevní sérum, moč, vlasy, nehty, mateřské mléko). Matrice lze získat od jedince v určitém omezeném množství, tak aby nedošlo k jeho omezení či poškození jeho zdraví. Určité množství dané matrice je nezbytné pro analýzu a určení limitu detekce (LOD) analytické metody. Proto musí být matrice za běžných podmínek snadno dostupné v dostatečném množství. Z tohoto důvodu jsou krev a moč velmi často využívanými matricemi (Angerer 2007). Zejména záleží na toxikokinetice sledované látky, která určuje, v jaké matrici je možné sledovanou látku zachytit a v jaké časové závislosti na expozici je detekce optimální. Např. moč není vhodnou matricí pro sledování PCB, protože ty se akumulují v tuku.

Nové metodologie a analytické techniky se zaměřují na využití jiných matric než je krev. Jejich odběr je méně invazivní nebo zcela neinvazivní. Jedná se o sliny, mekonium, nehty, vlasy, zuby, sperma a mateřské mléko. U těchto matric je třeba zohlednit, jak jednotlivé matrice souvisí se zátěží celého organismu (Angerer 2007, Esteban 2009). Pro úspěšné měření expozice je nutné získat vhodnou matrici v dostatečném množství pro sledovanou chemickou látku. Lze využít pouze analytické metody, které splňují kontrolu jakosti ve všech stupních analýzy: pre-analytické fáze, samotné analýzy, interní kontroly kvality, externí kontroly kvality, hodnocení a interpretaci dat (Angerer 2007).

HBM obecně využívá mnoho matric, ale ne všechny jsou vhodné pro zjišťování všech případných chemických látek. Neexistuje tedy žádná univerzální ideální matrice. Proto musí být matrice voleny tak, aby co nejlépe splňovaly požadavky pro analýzu vybraného biomarkeru a zároveň byly vhodné i pro hodnocení zdravotních rizik. Nevýhodou matric, které jsou odebrány neinvazivními metodami, je jejich možná externí kontaminace (ovlivnění externími vlivy), jako je tomu například u vlasů a nehtů. Tyto problémy musí být vyřešeny přípravou vzorku před analýzou (Esteban 2009).

Krev (sérum, plazma)

Krev je ideální matricí pro sledování mnoha chemických látek, protože je v kontaktu s celým organismem a je ve styku s orgány nebo tkáněmi, které tuto chemickou látku metabolizují nebo skladují. Ačkoliv je krev relativně dostupnou matricí, její odběr je invazivní a pro dobrovolného dárce může představovat riziko či přinejmenším určité

nepohodlí. Naopak její výhodou je, že podává velmi mnoho informací o expozici daného jedince (Rockett 2003).

V krvi lze určit velké množství biochemických molekul: hormony, proteiny, chemické metabolity, dioxiny, PCB, hexachlorbenzen (Rockett 2003). Pro analýzu kovů jako je Cd, Hg a Pb se častěji využívá vzorek plné krve, ostatní kovy jsou pak určovány ze séra nebo plazmy (Subramanian 1995). Záleží na tom, zda se příslušný kov váže na erytrocyty nebo zda se vyskytuje v plasmě.

V krvi lze dále zjišťovat přítomnost drog (př. nikotin, kokain). Z periferních lymfocytů, které je možné z krve izolovat, lze získat např. RNA pro zjištění genové exprese a DNA pro zjištění polymorfizmů sekvenční analýzou (Rockett 2003).

Koncentraci všech toxických látek v krvi ovlivňuje mnoho faktorů, mimo jiné i různé patologické stavy jedince (Aitio 1984).

Vlasy

Vlasy jsou stabilní matrice, která pro HBM představuje mnoho výhod, mezi které patří jejich snadný odběr, nízké finanční náklady odběru, transport bez potřeby speciálního vybavení, dále pak snadná možnost skladování a v neposlední řadě tato matrice poskytuje informace pro krátkodobou i dlouhodobou expozici. Nevýhodou vlasů jako matrice je obtížné odlišení externí a interní expozice (Angerer 2007, Esteban 2009, Tobin 2005). Narozdíl od krve a moči musí být vlasy před analýzou řádně omyty od externích nečistot, které by mohly ovlivnit výsledky. Postupy omývání vlasů se mezi jednotlivými autory značně liší (Bencko 1995). Další nepřesnosti v analýze přináší barva a typ vlasů, etnická příslušnost či samotná péče o vlasy (Angerer 2007, Esteban 2009, Tobin 2005).

Jednotlivé studie, které využívají, jako matrici vlasy, se v současné době liší v délce odebíraných vlasů, v jejich množství použitém pro analýzu, v pozici na hlavě, kde se vzorek odebírá, a také ve sledovaném biomarkeru (ATSDR 2001).

Vlasy jsou nejčastěji používány k indikaci expozice methyl rtuť, která se do organismu dostává především dietární expozicí a to hlavně konzumací dravých ryb a mořských plodů. Jiné studie ve vlasech analyzují těžké kovy jako je kadmium, olovo, dále pak organické polutanty (Schramm 2008, Tsatsakis 2004), pesticidy a polycyklické aromatické uhlovodíky (Toriba 2003).

Moč

Moč je pravděpodobně druhou nejvíce používanou matricí pro humánní biomonitoring, zvláště pak pro chemické látky rozpustné ve vodě. Odběr moči je poměrně snadný, moč je dostupná ve velkém množství a umožňuje stanovení velmi nízkých koncentrací chemických látek z prostředí (Angerer 2007). Z těchto důvodů ji také využívají velké biomonitoringové studie, jako je GerES (German Environmental Surveys) NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (Esteban 2009).

Moč je zároveň preferovanou neinvazivní matricí pro sledování expozice těžkým kovům, dále se využívá pro měření expozice ftalátům, resp. se sledují metabolity ftalátů, např. (Blount 2000, Kato 2004, Koch 2003, Liss 1985). Naopak pro perzistentní organické znečišťující látky (POPs) je moč nevhodnou matricí, ačkoliv někteří autoři využívali či stále využívají moč pro měření metabolitů jako DDT a DDE (Edmundson 1970) nebo HCH a chlorofenoly (Drummond 1988, Mari 2007).

Od dobrovolného účastníka studie lze získat vzorek moči za 24 hodin, ale v současné době se tento odběr využívá výjimečně, pro svou časovou náročnost, skladovací podmínky a velké omezení a nepohodlí pro dárce. Dále lze získat náhodně odebraný jednorázový vzorek moči (tzv. spot sample), který je nevhodný z hlediska různého množství moči a rozdílné koncentrace chemické látky (Barr 2004), ale také kvůli obtížnému porovnávání s ostatními jedinci, i u opakovaného odběru jednoho jedince. Alternativou tohoto vzorku je vzorek první ranní moči; tento vzorek je více koncentrovaný a reprezentuje delší časový úsek, je tedy vhodnější pro analýzu chemických látek. U vzorku první ranní moči lze také nastavit podmínky odběru (např. příloha č. 1 – Návod na odběr první ranní moči), která byla použita v projektu COPHES/DEMOCOPHES.

Výsledky analýzy náhodně odebraného vzorku moči nebo vzorku první ranní moči musejí být upraveny/adjustovány tak, aby odpovídaly expozici celého organismu. Úprava může proběhnout několika metodami, ale nejpoužívanější je adjustace na koncentraci kreatininu v odebraném vzorku moči (Barr 2004). Adjustace pomocí kreatininu se typicky využívá k odstranění efektu rozdílných koncentrací analytu v moči, tak aby bylo možné porovnávat vzorky od různých jedinců, nebo opakované vzorky od stejného jedince. Koncept adjustace předložili Vought a London v roce 1963 (Ohira 2008).

Množství moči za den je rozdílné mezi jedinci a závisí na pohlaví, výšce, hmotnosti, etnické příslušnosti, věku a dalších faktorech. Nicméně adjustace na kreatinin pro analyty

v moči je běžná v mnoha studiích zabývajících se humánním biomonitoringem, např. (Blount 2006, Coronado – Gonzales 2007, Garçon 2007, Ohira 2008).

Kreatinin (2-amino-1-methyl-5H-imidazol-4-one) vzniká ve svalech z kreatininfosfátu v množství, které je úměrné svalové hmotě. Kreatinin se vylučuje z těla relativně stálou rychlostí, která je jen velmi málo ovlivněna fyzickou zátěží nebo stresem a není ovlivněna dietou ani teplotou nebo objemem přijímaných tekutin. Představuje tak důležitou vztažnou veličinu při analýze moči – uplatňuje se při eliminaci rozdílů v koncentrovanosti jednotlivých vzorků moči (Viau 2004). Pro zajištění kvality analýz při expozici toxickým látkám v životním i pracovním prostředí je správné stanovení koncentrace kreatininu stejně důležité jako stanovení analytu (toxické látky) samotného.

Nehty

Z historického hlediska byly nehty používány ve forenzních vědách k určování arsenových otrav a v menší míře pak k monitorování anorganických chemických látek jako jsou těžké kovy (Esteban 2009). Určování těžkých kovů v nehtech sloužilo ke zjištění zátěže daného jedince. Profil daný množstvím stopových prvků sloužil k určení individuální identifikace stejně dobře jako otisky prstů (Takagi 1988).

Pro HBM mohou být použity jak nehty na ruku, tak nehtu na nohu. Jednotlivé studie se v používání nehtů liší (Esteban 2009). Nehty na nohu jsou více chráněny před vnějšími vlivy a rostou v průměru o 50 % pomaleji, zvláště v zimních měsících, než nehty na ruku. Mohou tak zachytit delší období expozice (Barbosa 2005). V současné době se objevují studie, které se snaží nehty využít pro měření biomarkerů, které jsou nyní předmětem zájmu HBM. Jak ukazuje studie (Li 2013), která porovnává vhodnost využití několika matric (nehty, vlasy a moč), pro měření hladin perfluoroktansulfonanu (PFOS) a perfluorooktanové kyseliny (PFOA).

Mateřské mléko

Mateřské mléko je směs látek produkovaných tělem matky (endogenní látky) a látek vstupujících do mateřského organismu (exogenní látky). Exogenní látky se do mateřského organismu dostávají dietární expozicí, inhalací nebo prostupem přes kůži, tzv. dermální sorpcí. Složení mateřského mléka se mění v průběhu laktace od narození dítěte po jeho odstavení. Mění se zastoupení jednotlivých složek mléka, především obsah lipidů. Ten

závisí na mnoha faktorech, např. četnosti a délce kojení, intervalu mezi jednotlivým kojením, době uplynulé od porodu nebo zdravotním stavu matky (LaKind 2004).

Mateřské mléko je velmi využívanou matricí pro HBM, a to především pro sledování kontaminant lipofilního charakteru. Výhodou mateřského mléka je neinvazivní odběr a jeho vysoký obsah tuků (v průměru 3 – 5 %) (LaKind 2004). Lipofilní látky jsou v organismu ukládány v různých tkáních s vysokým obsahem tuku a mohou se tedy dostat i do mateřského mléka v průběhu jejich exkrece. Vysoký obsah tuků v mateřském mléce napomáhá i exkrečním metodám měření, usnadňuje analýzu. Měření polutantů v mateřském mléce ukazuje na zátěž organismu nejen matky, ale i jejího dítěte (Esteban 2009).

Vzhledem k tomu, že koncentrace tuků v mateřském mléce není konstantní, je nutná tzv. lipidová adjustace, jedná se o přepočítání množství chemické látky na gram tuku v mateřském mléce. Takto upravené hodnoty lze srovnávat mezi matkami, nebo u jedné matky pokud se jedná o několikanásobný odběr (LaKind 2004).

Jednotlivé studie se zaměřují na různé polutanty. Velmi často jsou sledovány organické polutanty (POPs) (WHO 2007), organochlorové pesticidy, PCB, dioxiny a rozpouštědla, méně často pak těžké kovy (Solomon 2002). Těžké kovy se více akumulují v krvi či moči a proto je pro jejich sledování krev vhodnější matricí (Sharma 2005).

Některé látky se v průběhu života deponují v kostech, např. olovo až v 90 %. V těhotenství a při laktaci dochází k velké přestavbě kostní tkáně a tyto látky jsou pak vyplavovány do organismu ve větší míře. Proto je období těhotenství a laktace více sledováno (Solomon 2002).

3.1.6. Výstupy humánního biomonitoringu, významné hodnoty

Z hlediska zátěže populace poskytuje HBM průměrné hodnoty, normální hodnoty a referenční hodnoty. Jedná se o statisticky odvozené hodnoty, které indikují horní hranici expozice vzhledem k daným polutantům, v dané populaci a daný čas. Mohou být použity jako kritéria klasifikace naměřených hodnot u jednotlivců nebo celé populační skupiny ve vztahu k expozici (Schulz 2009). Data jsou založena na analýze reprezentativního vzorku populace a pro určení horní hranice expozice se ve většině případů využívá 95 percentil naměřených hodnot. Referenční hodnoty pro škodliviny v moči jsou vyjádřeny v $\mu\text{g/l}$ moči nebo v $\mu\text{g/g}$ kreatininu. S doporučením WHO z roku 1996 pouze vzorky moči, které mají hodnoty kreatininu v rozmezí 0,3-3,0 g/l, mohou být použity k odvození referenčních

hodnot. Výsledky analýzy příliš řídkého nebo příliš koncentrovaného vzorku mohou vést po přepočtu na kreatinin k zavádějícím výsledkům (Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2005).

Komise pro HBM zdůrazňuje, že referenční hodnoty jsou statisticky odvozeny a nejsou interpretovány z hlediska zdravotních rizik. Referenční hodnoty mohou za určitých okolností i překračovat zdravotně významné limity. Pokud tedy naměřená koncentrace látky v krvi nebo moči překročí referenční hodnoty, neznamená to nezbytně zvýšené riziko zdravotního poškození. Na druhé straně zdravotní riziko nelze obecně vyloučit, pokud je měřená koncentrace polutantu pod hranicí referenčních hodnot.

V současné době humánní biomonitoring používá ještě jednu skupinu srovnávacích dat, a to soubory HBM I a HBM II. Hodnoty HBM I reprezentují koncentraci látky v lidském biologickém materiálu, pod níž (v závislosti na odborné znalosti a posudku komise s ohledem na uvažovanou látku) není riziko vzniku zdravotního poškození a není tedy potřeba žádných opatření. Hodnoty HBM II reprezentují koncentraci látky v lidském biologickém materiálu, nad kterými (v závislosti na odborné znalosti a posudku komise s ohledem na uvažovanou látku) je zvýšené riziko vzniku zdravotního poškození. Pokud naměřené hodnoty přesahují hranici HBM II, je nutné redukovat expozici, poskytnout individuální péči a aplikovat preventivní doporučení jak ukazuje Tabulka 1 (Schulz 2007a). Referenční hodnoty musí být v určitých časových intervalech (obvykle 3 – 5 let) revidovány v závislosti na změnách environmentální expozice pro populaci (Wilhelm 2004).

Tabulka 1: Definice hodnot HBM I, HBM II a doporučení vztahující se k těmto hodnotám (upraveno podle Schulz 2007a, Černá 2010).

	vliv na zdravotní stav	doporučení/opatření
HBM II	zdravotní ohrožení je reálné	je třeba uskutečnit všechna dostupná opatření ke snížení zátěže a zdravotního rizika
HBM I	nelze vyloučit poškození zdraví	je třeba potvrdit správnost naměřené hodnoty, zopakovat vyšetření s určitým časovým odstupem, pátrat po specifickém zdroji expozice, navrhnout opatření ke snížení zátěže
	není znám vliv na zdravotní stav	na základě současné úrovně poznatků není obecně nutné aplikovat zvláštní opatření

3.1.7. Vnímavé populační skupiny

Dnešní studie humánního biomonitoringu se zaměřují především na vnímavé populační skupiny, kam patří děti a ženy v reprodukčním období. Tyto skupiny jsou mnohem vnímavější k důsledkům expozice toxickými látkami než ostatní jedinci. Vzhledem k tomu, že se dětský organizmus neustále vyvíjí a roste, je k environmentálním chemikáliím více citlivý. Pokud vztáhneme expozici polutantů na kilogram tělesné hmotnosti, zjistíme, že u dětí je tato expozice mnohem vyšší než u dospělých jedinců (Schulz 2009).

3.1.8. Projekty humánního biomonitoringu ve světě

V Evropě a USA se biomonitoringem zabývá mnoho institucí. Jejich expoziční data mohou následně sloužit k hodnocení expozičních zdrojů a trendů. V neposlední řadě pak poskytují podklady pro epidemiologické studie.

Laboratoře CDC (Center for disease control and prevention) už po několik desítek let poskytují data humánního biomonitoringu pro epidemiologické či vědecké studie a pro NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey). Studie NHANES probíhající v USA sledují mnoho biomarkerů (v současné době více než 150), např. olovo v krvi, kotinin v krevním séru nebo dioxiny. Organizace U. S. EPA je odpovědná za vývoj ochranných opatření a jejich zavedení do praxe. K tomu, aby mohla být opatření účinná, je potřebné znát expozici a její účinek na zdravotní stav jedince. Dříve se k tomu používala data získaná z environmentálního monitoringu společně s daty získanými z toxikologických studií. Dnes je již možné využít i data humánního biomonitoringu, která přímo zachycují expozici daného jedince/populace (Angerer 2006).

Obdobně jako v USA i v Evropě se využívá humánní biomonitoring k hodnocení expozice. K využití biomonitoringu v Evropě vedlo zjištění, že velká část populace byla výrazně exponována olovem, které bylo tou dobou obsaženo v benzínu. Toto zjištění dovedlo Evropskou komisi k biologickému screeningu celé populace na expozici olovem. Dnes po téměř 30 letech je humánní biomonitoring používán na celoevropské úrovni pro mnoho environmentálních polutantů (Angerer 2006).

Velmi propracovaný systém HBM lze nalézt ve Spolkové republice Německo. Jejich projekty pod názvem GerES (German Environmental Surveys) probíhají od poloviny 80. let 20. stol. a zahrnují mnoho skupin biomarkerů (př. neurotoxiny: PCB, Pb, Hg;

karcinogeny: PAH, benzen; látky způsobující respirační poruchy nebo látky, které mají dlouhodobý dopad na zdravotní stav jedince). Dobrovolní dárce jsou zde vybíráni pomocí národních registrů obyvatelstva podle požadovaného věku, pohlaví nebo místa bydliště. Projekty GerES tak generují unikátní soubory dat, které poskytují reprezentativní informace v dostatečném rozsahu, distribuci a determinaci expozice polutantům populace Německa. Údaje z různých GerES mohou být využity pro stanovení referenčních hodnot pro HBM (viz kapitola 3.1.6), charakterizujících interní expozici populace environmentálním polutantům (Schulz 2007b).

Státy EU se zapojily do vytvoření Evropského akčního plánu pro roky 2004-2010. V roce 2004 bylo stanoveno několik úkolů, mezi něž patří tvorba protokolů pro humánní biomonitoring, zařazení biomonitoringu do environmentálního a zdravotního monitorování a vytvoření komunikačních postupů pro zúčastněné státy. Pilotní projekt proběhl v roce 2006 a sledoval olovo, methyl rtuť a kotinin v evropské populaci (Angerer 2006).

Studie zabývající se humánním biomonitoringem jsou užitečným nástrojem pro zachycení expozice environmentálním chemickým látkám, jako POPs a těžkým kovům, které mají schopnost akumulace v organismu a ovlivňují tak lidskou populaci. Napomáhá minimalizaci jejich přítomnosti v životním prostředí a tím zabraňuje jejich efektu na zdravotní stav jedince (Esteban 2009).

Mnoho diskusí je zaměřeno na korekci designu biomonitoringových studií, interpretaci dat a komunikaci v rámci různých problémů v epidemiologii, analýze, etice atd. (Angerer 2007, Bates 2005, Paustenbach 2006, Schaller 2002). Mnoho faktorů v těchto diskusích ukazuje na to, že je nutné standardizovat protokoly (pro sběr vzorků a jejich následnou přípravu pro analýzu, analytické metody apod.). Tato standardizace by měla vést ke zvýšení kvality dat a možnému porovnávání výsledků mezi jednotlivými pracovišti zabývajícími se biomonitoringem i na mezinárodní úrovni.

Další důležitou otázkou v humánním biomonitoringu je složitost interpretace výsledků. Expozice z prostředí je obvykle dána nízkým množstvím uvolňování a minimální interní dávkou, a proto je těžké určit spojení s efekty působícími na lidské zdraví (Esteban 2009). Tomu by měly napomoci nové citlivější analytické metody (stopové a ultrastopové analýzy).

3.2. Projekty COPHES a DEMOCOPHES

Projekt podpořený 7. rámcovým programem Evropského společenství - 7. RP EU COPHES (Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale) měl za úkol představit návrh na harmonizovaný přístup k humánnímu biomonitoringu v Evropě. Aby se daný návrh na sjednocený postup mohl ověřit v praxi, vznikl druhý projekt s názvem DEMOCOPHES (DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale), který se zabýval samotnými odběry vzorků, laboratorními analýzami a zpracováním výsledků ve vybraných zemích EU.

První představa o sjednocení postupů pro biomonitoring v Evropě byla předložena na konferenci (European Environment and Health strategy) v Bruselu 11. června 2003, kde byl představen akční plán pro roky 2004-2010. Jde o spojení výzkumu znečištění životního prostředí se studii zabývajícími se lidským zdravím. Na základě těchto studií lze vypracovat jednotný postup při odběrech vzorků, provádění jednotlivých analýz a statistických hodnocení, aby bylo možné získané výsledky spolehlivě porovnávat mezi jednotlivými státy. Na základě akčního plánu se v prosinci 2009 podařilo zahájit projekt COPHES. Praktické ověření postupů proběhlo v rámci projektu DEMOCOPHES v 16 státech EU a ve Švýcarsku od roku 2010. V září 2011 proběhly terénní práce, které zahrnovaly odběr biologického materiálu včetně dotazníkového šetření a závěrečné statistické vyhodnocení. Do projektů se celkem zapojilo 27 evropských států (24 členských států EU, Chorvatsko, Norsko a Švýcarsko). Terénní práce byly provedeny v 16 zemích EU (Belgie, Česká republika, Kypr, Spolková republika Německo (SRN), Dánsko, Polsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španělsko, Maďarsko, Švédsko, Spojené království, Portugalsko, Lucembursko a Irsko) a ve Švýcarsku. (Joas 2012).

Projekt DEMOCOPHES byl 26. 5. 2011 posouzen etickou komisí Státního zdravotního ústavu a nebyly k němu žádné připomínky.

3.3. Sledované biomarkery

3.3.1. Rtut'

Rtut' patří mezi těžké kovy, které mohou vstupovat do prostředí přírodními pochody (vulkanickou činností či erozí hornin) stejně dobře jako činností člověka, jako je hornictví, produkce uhlí, tavení železné rudy, svoz a spalování odpadů (Holmes 2009) – viz Obrázek 3A.

Vyskytuje se v mnoha chemických formách, tyto formy lze zařadit do tří hlavních skupin. První skupinou je kovová (metalická) rtuť, která je také známa jako elementární nebo prvková (Hg^0). Jedná se o stříbrně bílou kapalinu nacházející se například v teploměrech. Druhou skupinu tvoří anorganická rtuť (Hg^+) a rtuťnaté soli (Hg^{2+}). Poslední, třetí skupina zahrnuje organické sloučeniny rtuti především methyl rtuť, ethyl rtuť a fenyl rtuť, které mají schopnost bioakumulace a pro člověka tak představují vysoké riziko (Holmes 2009). Každá forma rtuti má odlišné fyzikálně chemické vlastnosti a liší se i jejich toxický profil (Clarkson 2003, Zeitz 2002).

Expozice a proč ji sledovat

Rtuť lze nalézt v mnoha měřicích přístrojích (teploměry, tonometry, termostaty apod.), které se dosud využívají jak v domácnostech, tak v laboratořích škol, univerzit či v lékařských zařízeních. Dále ji obsahují baterie, zářivky nebo zubní amalgám (Zeitz 2002). Vzhledem ke své schopnosti bioakumulace ve vodním potravním řetězci, je rtuť přítomna např. v rybách či mořských plodech (Clarkson 2003) – viz Obrázek 3B.

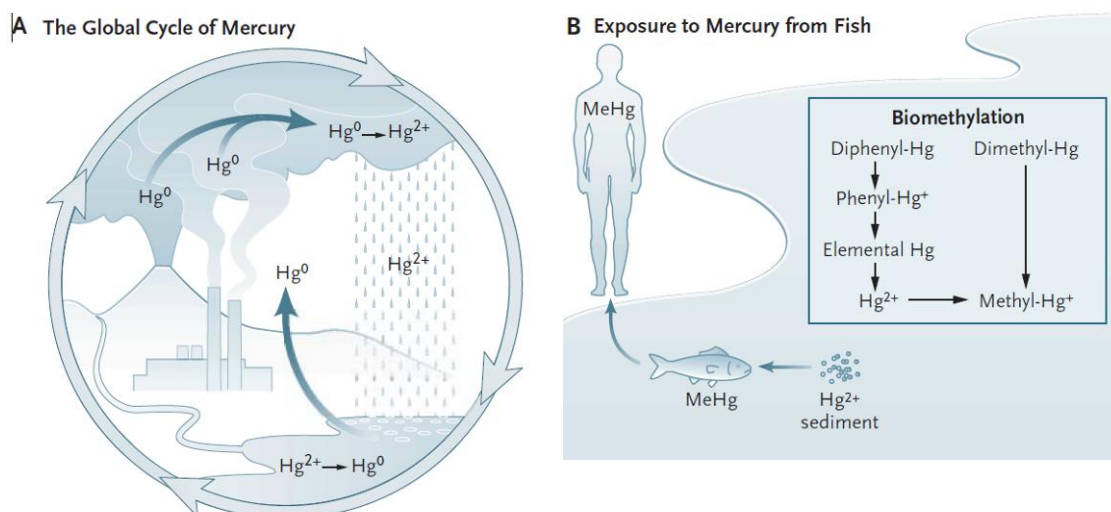
Mezi hlavní zdroje expozice rtuti pro běžnou (tj. profesně neexponovanou) populaci tedy patří především konzumace ryb, zubní amalgám a v malé míře vakcinace. Ačkoliv například konzumace ryb (především mořských a dravých) představuje určité riziko expozice rtuti, nese s sebou i výhody ve formě vyrovnaného příjmu omega-3 a omega-6 mastných kyselin, které jsou pro lidský organizmus nezbytné. Stejným příkladem jsou i očkovací vakcíny stabilizované Thimersalem. Přínos očkování těmito vakcínami je větší než reálné toxikologické riziko Thimersalu z aplikované dávky očkovací látky. Tyto poznatky by měly být vždy zohledněny v interpretaci výsledků (Clarkson 2003, Holmes 2009, Tuček 2006).

Používání rtuti je v posledních letech velmi omezováno. Dříve se phenyl rtuť používala v zemědělství jako fungicid (k moření obilovin) nebo v různých jiných

průmyslových odvětvích (např. výrobě chlóru, barev nebo elektrických zařízení) (Tuček 2006).

Expozice rtuti může být jednorázová i dlouhodobá. Jednorázová expozice rtuti může způsobit respirační problémy (kašel, pálení v plicích), gastrointestinální problémy (nevolnost, zvracení, průjem, kovovou chuť v ústech), dále zvyšuje krevní tlak a srdeční rytmus, způsobuje vyrážky kůže, podráždění očí atp. V těhotenství způsobuje jednorázová expozice vysokým dávkám rtuti poškození ledvin a vývoje plodu. Inhalace o dostatečně vysoké koncentraci může být smrtelná (Zeitz 2002).

Dlouhodobá inhalace výparů rtuti o nízké koncentraci vede ke zhoršení degenerativních chorob, jako jsou Alzheimerova choroba, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza a Parkinsonova choroba (Clarkson 2003).



Obrázek 3: Koloběh rtuti (A) a expozice rtutí z ryb (B) (Clarkson 2003).

Vstup do organismu

Rtuť do lidského organismu vstupuje třemi cestami, inhalací, ingescí a dermální sorpcí. Nejrizikovější vstup představuje inhalace par rtuti, které rychle prostupují do organismu a způsobují jeho poškození. K inhalaci par rtuti dochází například z amalgámových zubních výplní, nebo v domácnosti při rozbití rtuťového teploměru či úsporné žárovky.

Amalgám je používán více než 150 let. Pro své vlastnosti, jako je dostatečná tvrdost, pevnost a přijatelná cena, nebyl dosud v plné míře nahrazen jinými materiály. Amalgám

obsahuje přibližně 50 % rtuti v kombinaci s dalšími kovy jako je stříbro a měď. Amalgámové výplně jsou tak vedoucím zdrojem expozice pro většinu populace. Odstranění nebo výměna amalgámové výplně způsobuje uvolnění a nárůst koncentrace rtuti v krvi podobně jako časté intenzivní žvýkání např. žvýkaček. Amalgám tak představuje riziko jak pro pacienta, tak pro samotného stomatologa, který s amalgámem pracuje. Rtuť ze zubního amalgámu představuje kolem 47 % denní zátěže organismu (Tuček 2006).

Pokud se v domácnosti rozbije rtuťový teploměr a rtuť zůstane na podlaze, též dochází k inhalaci výparů rtuti. Dětem v tomto případě hrozí vyšší riziko než dospělým osobám. Děti stříbrně lesklé kapky rtuti považují za atraktivní „hračku“. Navíc pokud lezou, vdechují blízko podlahy, kde zůstávají těžké výpary rtuti. Jsou tak více exponovány než dospělý jedinec (Clarkson 2003).

Konzumace mořských, především dravých ryb je druhým nejvýznamnějším zdrojem expozice rtuti, konkrétně methyl rtuti. Nicméně ryby jsou díky svému obsahu vysoce kvalitních proteinů, vitamínů a esenciálních mastných kyselin (dekosahexaenová kyselina a eikosepentaenová kyselina) a příznivému poměru omega-6 a omega-3 mastných kyselin velmi často doporučovány ke konzumaci. Je však důležité vzít v úvahu i obsah nežádoucích látek, které mají schopnost bioakumulace právě ve vodním potravním řetězci a v rybách (Mahaffey 2008).

Nejvíce vnímavou populační skupinou k expozici rtutí jsou těhotné ženy, vyvíjející se plody a malé děti (Clarkson 2003).

Metabolismus

Jakmile se rtuť jednou dostane do životního prostředí, podléhá chemickým reakcím především oxidačně – redukčním a dále methylací a demethylací. Na těchto chemických změnách se podílí svým metabolismem mnoho bakterií (Holmes 2009). Biomethylací anorganické rtuti ve vodních sedimentech vzniká methyl rtuť (MeHg), která je pro další organismy dostupnější. Methyl rtuť se tak může akumulovat ve vodním potravním řetězci a její koncentrace roste v dlouho žijících organizmech a organizmech, které jsou blíže vrcholu potravního řetězce. Ryby a mořští savci tak pro člověka představují velký zdroj methylrtuti (Clarkson 2003, Sirot 2008).

MeHg je absorbována v GIT, odkud se dostává do krve a dále do celého organismu, velmi snadno prochází přes placentu a lze ji nalézt v mateřském mléce (Sirot 2008). Mozek

je obecně cílovou tkání, kde rtuť působí. Methyl rtuť inhibuje dělení a migraci mozkových buněk a poškozuje tak celou architekturu vyvíjejícího se mozku. Proto je mozek vyvíjejícího se plodu mnohem více vnímavý na poškození rtutí než mozek dospělého jedince. Methyl rtuť může také poškodit především vyvíjející se imunitní systém, nicméně má vliv i na imunitní systém dospělého jedince (Sirot 2008).

3.3.2. Kadmium

Kadmium jako prvek náleží do IIB skupiny periodické tabulky prvků. Jedná se o toxický kovový prvek, který lze nalézt v zemské kůře a je široce rozšířený v důsledku lidské činnosti. Koncentraci kadmia v ovzduší, vodě a půdě zvyšuje i vulkanická činnost a eroze. Hlavním zdrojem kontaminace je průmyslová výroba (baterií a barev/nátěrů), průmyslová spotřeba kadmia a jiných neželezných kovů. Dalším zdrojem je pak uvolňování kadmia při spalování odpadů, které je obsahují (Godt 2006, Jin 2002).

Znečištění životního prostředí toxickými kovy dramaticky narůstá od průmyslové revoluce. Kadmium se může akumulovat v lidském organismu (především v ledvinách), jeho biologický poločas je delší než 10 let a může tak způsobovat zdravotní potíže (Wang 2003). Mezi hlavní nežádoucí zdravotní důsledky patří karcinogenita, nefrotoxicita, porušení hormonální rovnováhy a osteoporóza.

Expozice a proč ji sledovat

Kadmium jako tzv. environmentální polutant může mít nepříznivý vliv na lidské zdraví. Jako první popsal toxické účinky kadmia Friedrich Stromeyer (Göttingen, Německo) v roce 1817, kdy poukázal na to, že kadmium poškozuje ledviny, kosti a plíce (Godt 2006).

Cílovým orgánem působení a akumulace kadmia jsou ledviny, dále se kadmium ukládá do jater a reprodukčních orgánů (placenty, varlat a vaječníků) (Henson 2004). Renální toxicita byla prokázána u vysoce exponovaných jedinců (tzv. pracovní expozice), kde vedla k nevratnému poškození tubulární filtrace a ke glomerulární dysfunkci (Hotz 1999). Požití nebo inhalace kadmia způsobuje nevolnost, křeče v břiše, poškození ledvin, respirační nedostatečnost, dále také inhibuje absorbování železa z GIT (Mehra 2004) a je spojováno s různými typy nádorů (Lauwerys 1990).

Kadmium v organismu ovlivňuje metabolismus vápníku, vitamínu D a kolagenu a způsobuje tak osteoporózu nebo osteomalácii (Godt 2006). Osteoporóza je běžným

metabolickým onemocněním, které je charakterizováno nízkou kostní hustotou a poruchou mikroarchitektury kostní tkáně, což vede ke křehkosti kostí a ke zvýšení rizika výskytu zlomenin (WHO 1994). Osteomalacie spojená s renální dysfunkcí může způsobovat onemocnění známé jako Itai-Itai. Toto onemocnění se vyskytuje v oblastech s vysokým environmentálním znečištěním u podvyživených jedinců nebo u žen po menopauze (Godt 2006, Wang 2003).

Vstup do organismu

Kadmium se může do organismu dostat třemi cestami, a to ingescí, inhalací a resorpcí kůží a sliznicí. Po absorpci je kadmium transportováno krví k dalším orgánům, kde může způsobovat různá poškození (Godt 2006) – viz Obrázek 4.

Významným zdrojem expozice kadmiu pro člověka je konzumace kontaminovaných potravin (některá zelenina, mořské plody nebo játra). Dále pak k expozici kadmiu dochází především inhalací tabákového kouře, jak při aktivním kouření, tak při pasivním vystavení tabákovému kouři (Lauwerys 1990).

Jednou z možných cest kontaminace plodin je používání fosfátových hnojiv. Tato hnojiva se získávají těžbou fosfátových hornin (fosfátové hlíny). Ložiska fosfátových hornin přirozeně obsahují různé množství stopových prvků, jako je např. Cd, Cu, Mn, Ni, Pb a Zn. Připravená hnojiva se aplikují na neúrodnou půdu pro zlepšení její kvality, nicméně tak dochází ke kontaminaci půdy kadmiem. Kadmium se může akumulovat v rostlinách (plodinách) ve vysokých koncentracích, aniž by rostlinu poškodilo. Konzumací těchto plodin dochází k příjmu kadmia do lidského organismu (Lambert 2007).

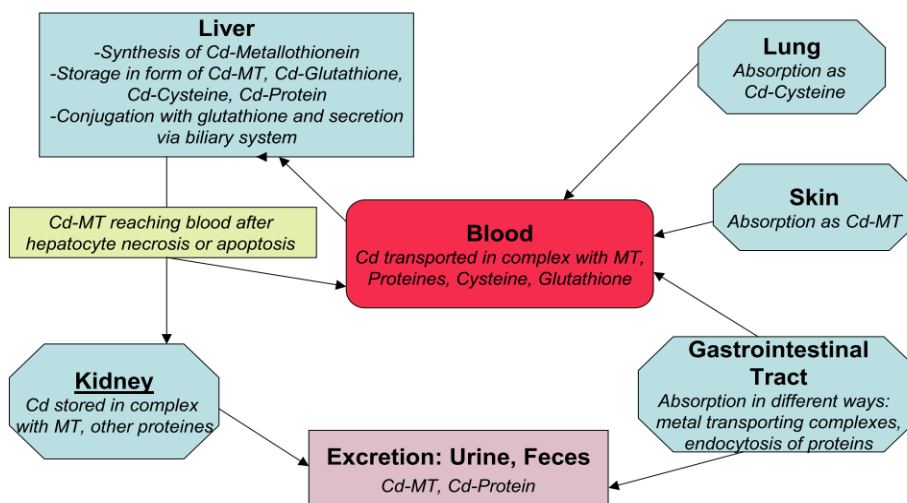
V současné době v mnoha zemích narostl obsah kadmia v některých plodinách. Jako příčina byla označena acidifikace půdy způsobená kyselými dešti. Tento proces způsobil nárůst expozice lidí z potravy (Jin 2002).

Metabolismus

Důležitou toxikologickou vlastností kadmia je jeho výjimečně dlouhý biologický poločas (10 – 30 let u člověka). Absorpce probíhá především v gastrointestinálním traktu (GIT) a u člověka představuje asi 5 %, kdy záleží na stravovacích návycích a celkové přijaté dávce. Existují faktory, které zvyšují nebo naopak snižují absorpci kadmia v GIT. Mezi zvyšující faktory lze zařadit nízkou zásobu železa v organismu, nízký příjem

proteinů, vitamínu D, kalcia a stopových prvků jako je zinek a měď. Ke snížení absorpce kadmia v GIT napomáhá dostatečný příjem vlákniny.

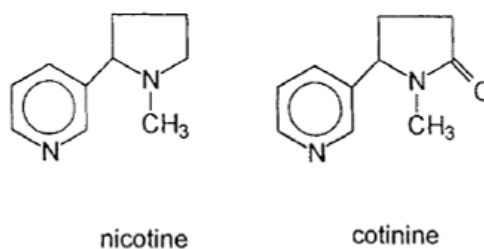
Kadmium přijaté do organismu se akumuluje v průběhu života a ukládá se především v tkáni ledvin. Pro své fyzikálně chemické vlastnosti je kadmium klasifikováno jako lidský karcinogen skupiny 1 (IARC 1993, Jin 2002).



Obrázek 4: Schéma metabolismu kadmia v lidském organismu, jeho skladování a vylučování (Godt 2006).

3.3.3. Kotinin

Kotinin je metabolit nikotinu (Obrázek 5), který je hlavním alkaloidem tabákových rostlin (Scherer 1997). Nikotin lze dále nalézt v některých druzích zeleniny (především čeledi *Solanacea*) jako jsou brambory, lilek nebo rajčata. V některých zemích je nikotin používán jako insekticid a může tak být kontaminující látkou v dalších potravinách (Siegmund 1999). Největším zdrojem nikotinu pro populaci je kouření či užívání tabákových výrobků.



Obrázek 5: Chemická struktura nikotinu a kotininu (upraveno podle Haufroid 1998).

Pro analýzu expozice tabákovému kouři (ETS) je zapotřebí specifický biomarker s dostatečně dlouhým biologickým poločasem a senzitivní analytická metoda, která spolehlivě zachytí i velmi nízké koncentrace sledovaného biomarkeru (Scherer 1997). ETS je definován jako tabákový kouř produkovaný aktivním kuřákem jak vydechovaným kouřem, tak kouřem z hořícího konce cigarety (Hwang 2012).

Dříve se jako biomarkery využívaly látky přítomné v krvi (carboxyhemoglobin a thiocyanát) nebo CO měřený ve vydechovaném vzduchu. Tyto biomarkery nejsou zcela specifické pro sledování expozice ETS, jejich koncentrace v organismu je ovlivněna dalšími vlivy např. vytápěním, vařením, hustotou okolní dopravy. Thiocyanát je vhodným biomarkerem pro zjištění těžkých kuřáků, ale pro lehké kuřáky nemá dostatečně specifické určení a může docházet k zavádějícím výsledkům v důsledku dietární expozice (Benowitz 2002). Z tohoto důvodu se v současné době využívá kotinin jako specifický biomarker pro sledování expozice ETS (Haufroid 1998).

Použití samotného nikotinu jako biomarkeru není zcela vhodné. Nikotin má velmi krátký biologický poločas (1 – 2 hodiny) a lze ho zachytit pouze krátkou dobu po expozici. Oproti nikotinu má kotinin několikanásobně delší biologický poločas (16 – 20 hodin) a může tak být využit pro sledování expozice tabákovému kouři v posledních 2 – 3 dnech (Haufroid 1998, Scherer 1997).

Kotinin je většinou zjišťován v moči, především v epidemiologických studiích, kde je potřeba s vysokou pravděpodobností odlišit kuřáky od nekuřáků, lze ho ale také analyzovat ve slinách a v krvi (Haufroid 1998). Kotinin se tak zdá být přijatelným, ale ne zcela ideálním biomarkerem pro posouzení recentní expozice tabákovému kouři (Scherer 1997).

Expozice a proč ji sledovat

Jak již bylo uvedeno výše, hlavním zdrojem kotininu v tělních tekutinách je užívání tabákových výrobků, tedy kouření cigaret, dýmek a doutníků či žvýkání tabáku.

Kouření je hlavní příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Nikotin jako alkaloid tabáku je zodpovědný za návykový efekt tabákových výrobků a je také hlavním důvodem, proč mnoho kuřáků nemůže s kouřením přestat (Fu 2011). Velmi nebezpečné je v tomto ohledu i pasivní kouření, které je kombinací vdechování dvou složek. První složkou je kouř z hořícího/doutnajícího konce cigarety (vedlejší proud kouře – side stream) druhou složkou je kouř vydechovaný kuřákem (Frijters 2011). Obecně kouření stejně jako vystavení tabákovému kouři (pasivní kouření) zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a chronického onemocnění ledvin (Barnoya 2005, Jones-Burton 2007, Omoloja 2011). Dále kouření či žvýkání tabáku způsobuje rakovinu plic a močového ústrojí, zvyšuje riziko vzniku rakoviny dalších orgánů (jater, slinivky břišní, rtů atd.) (Vainio 1986).

Tabákový kouř obsahuje přes 4000 různých chemických látek (př. těžké kovy, kyanid...), z nichž nejméně 40 z nich je zařazeno do skupiny 1 (podle IARC) jako prokázané karcinogeny pro člověka (Frijters 2011, Hwang 2012). Určení expozice nikotinu je v zájmu studií, které se zabývají působením tabáku na zdraví jedince. Tyto informace mohou následně sloužit lékařům, kteří potřebují objektivní výsledky při určování účinnosti léčebných prostředků nebo celých léčebných programů. Dále tyto studie slouží specialistům, kteří sledují vliv pasivního kouření na zdravotní stav jedince, farmakologům a toxikologům. (Jacob III 2011).

V současné době kouří nebo užívá tabákové výrobky 1,3 miliardy lidí na celém světě a téměř 5 milionů jich ročně zemře na onemocnění s tím spojená. Pasivní expozice tabákovému kouři jednoznačně přispívá k morbiditě a mortalitě u dětí. Podle studie (Hwang 2012) byly objeveny i pohlavně specifické rozdíly v efektech způsobených ETS. Mezi dětmi s alergickou predispozicí, byla zjištěna vyšší spojitost expozice tabákovému kouři a respiračními onemocněními u dívek než u chlapců.

Citlivé populační skupiny

Množství přijatých škodlivin z tabákového kouře pro nekuřáka záleží na způsobu života, jako je délka pobytu v zakouřené místnosti a počet kuřáků v místnosti, popřípadě odvětrání místnosti. Pro optimální posouzení slouží analýza koncentrace některé složky tabákového kouře v tělních tekutinách exponovaného jedince (Benowitz 1996).

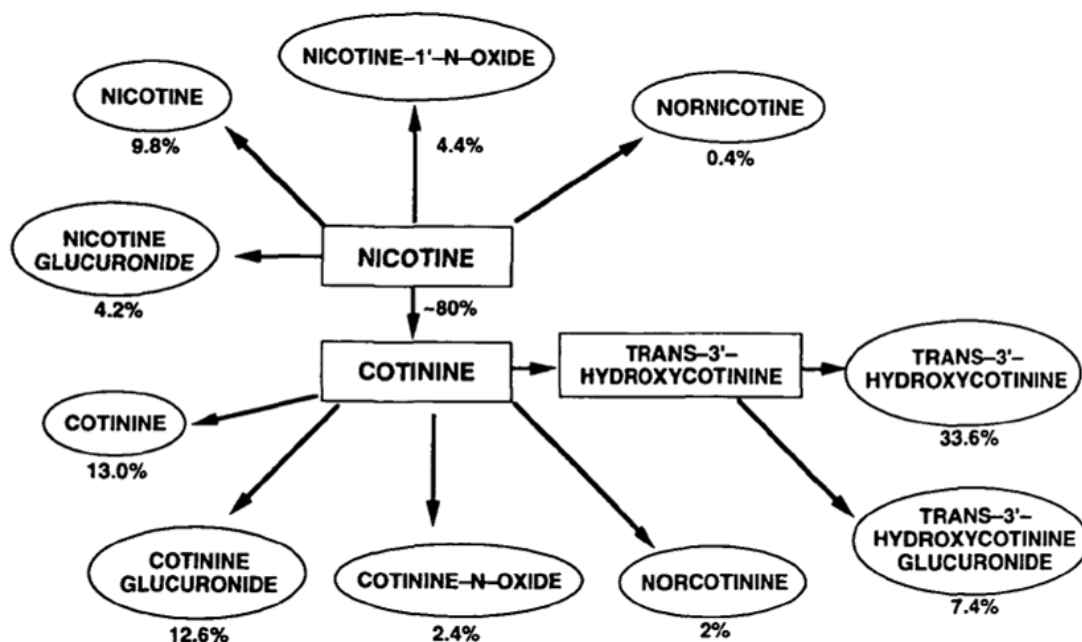
Nejvíce citlivou a zranitelnou skupinou jsou ještě nenarozené děti (embrya, plody), novorozenci a děti. Důvodů je několik. Jejich plíce a imunitní systém se neustále vyvíjí, a proto mohou být vážně poškozeny (Windham 1999). Proporcionálně (vztaženo k tělesné hmotnosti) dítě spotřebuje více jídla, vody a vzduchu na 1 kg své hmotnosti než dospělý člověk. Dále míru expozice škodlivinám zachycujícím se v prachu, v kobercích a v podlahách ovlivňuje tělesná výška dítěte a způsob jeho pohybu. Malé děti, které se pohybují po čtyřech (kojenci, batolata), jsou více exponovány než děti vyšší, které již chodí. V neposlední řadě se děti často zdržují v těsné blízkosti rodičů či přátel. V případě, že tyto osoby kouří, je expozice dětí mnohonásobně vyšší. Děti přicházejí do styku s ETS na mnoha místech, ve škole, restauracích, autech a jiných dopravních prostředcích, největší zátěž ETS pro děti ale představuje jejich domácnost (Hwang 2012).

V období dětství je expozice tabákovému kouří spojována se sníženou funkcí plic (Mannino 2001), se zvýšenou incidencí onemocnění středního ucha, opakujícími se záněty středního ucha, bakteriální meningitidou stejně jako s respiračními problémy (pneumoniemi, bronchitidami a astmatickými záchvaty). Mnohé studie poukazují na to, že expozice dětí tabákovému kouří vede k vyšší absenci školní docházky v důsledku respiračních onemocnění (Hwang 2012). Tyto studie také sledují socioekonomický status sledovaných rodin. V rodinách s nižším příjmem se více kouří a děti bývají více nemocné (Frijters 2011).

Aktivní kouření matky v těhotenství má za následek vyšší riziko předčasného porodu, intrauterinní růstové retardace (IUGR), perinatální mortality a poruchy chování a nervového systému dítěte (ADHD, snížení kognitivních funkcí). Aktivní kouření i vystavení tabákovému kouří (pasivní kouření) matky v těhotenství může způsobovat problémy s růstem embrya a látky obsažené v kouří mohou poškodit cévy plodu, což vede k dalším patologiím (Hwang 2012). Porodní hmotnost novorozenců matek – kuřáček je obecně nižší než u matek – nekuřáček.

Metabolizmus

Kotinin v moči je stabilní metabolit nikotinu. Není ovlivněn přítomností dalších chemických látek nebo funkcí ledvin. Biologický poločas kotininu je 16-20 hodin. Biotransformace nikotinu na kotinin je zajištěna prostřednictvím jaterního enzymu Cytochrom P450 2A6. Tento enzym zajišťuje tvorbu dalších metabolitů (Omoloja 2011).

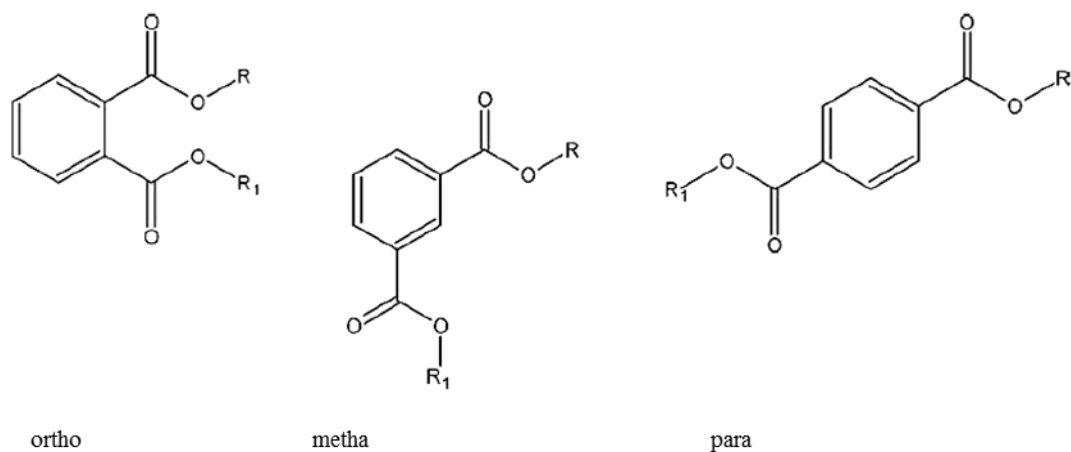


Obrázek 6: Příklad kvantitativního schématu nikotinového metabolismu (Benowitz 1996).

Většina kotininu je v těle dále metabolizována. V malé míře (v průměru 15 %) kotininu je v nezměněné podobě vyloučeno v moči. Majoritním metabolitem kotininu nalezeném v moči je glukuronid kotininu (reprezentující 20 % eliminace kotininu v průměru). Trans-3'-hydroxykotinín (3HC; 50 %) a 3HC glukuronid (10 %), jak ukazuje Obrázek 6. Koncentrace kotininu je v moči vyšší než koncentrace kotininu v plazmě či slinách, z tohoto důvodu je moč vhodnější matricí pro analýzu vzorků s nízkou koncentrací kotininu. Moč je pro některé studie vhodnější matricí i díky jednoduchému neinvazivnímu odběru (Benowitz 2009).

3.3.4. Ftaláty

Ftaláty jsou dialkyl- nebo alkylaryl- estery 1,2 - benzendikarboxylové kyseliny, jsou to tedy diesterové struktury obsahující benzenové jádro se dvěma esterovými funkčními skupinami. Ve většině případů je připravena *ortho* (Obrázek 7) forma benzendikarboxylové kyseliny. Strukturální konfigurace v pozici *meta* a *para* (Obrázek 7) jsou známy jako isoftaláty nebo tereftaláty (Thomas 1984). Chemická struktura určuje fyzikálně chemické vlastnosti ftalátů. Rozpustnost ftalátů ve vodě je nízká, lipofilní charakter ftalátů pak ovlivňuje jejich vyplavování (vyluhování) do materiálů této povahy a umožňuje jejich kumulaci v tukové tkáni organismů (Lyche 2009).



Obrázek 7: *Ortho*, *meta* a *para* forma benzendikarboxilové kyseliny (Fabjan 2006).

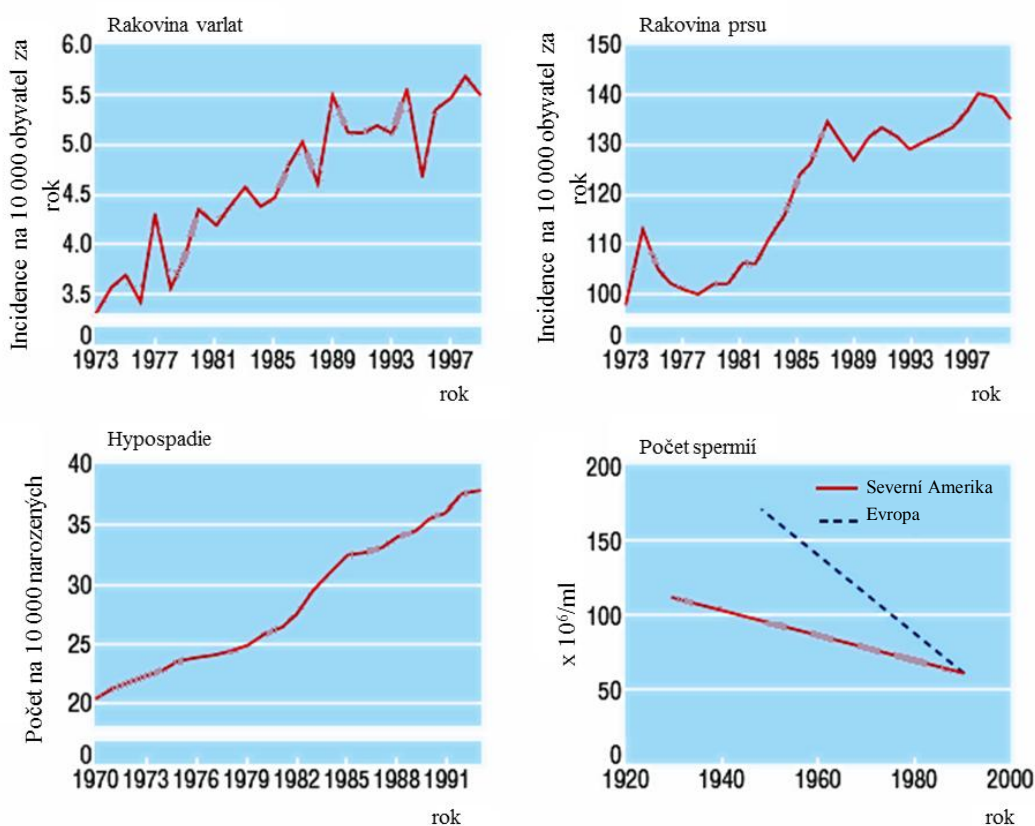
Ftaláty se začínají v životním prostředí objevovat ve dvacátých letech 20. století, kdy se podařilo poprvé syntetizovat di-(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP). Obecně se používají jako změkčovadla plastových produktů, především polyvinylchloridu (PVC) (Casals-Casas 2011). Dnes jsou široce využívány po celém světě nejen jako změkčovadla, ale také jako aditiva v průmyslově vyráběných produktech, zahrnujících potraviny a předměty osobní péče (Frederiksen 2007).

Do životního prostředí se ftaláty uvolňují již v průběhu výroby, při distribuci produktů, spalování odpadů, při používání produktů nebo při jejich likvidaci (Kavlock 2002). Vzhledem k tomu, že ftaláty nejsou v produktech kovalentně vázány, uvolňují se z nich hlavně vypařováním, případně loužením nebo abrazí (Casals-Casas 2011, Kasper – Sonnenberg 2012, Lyche 2009).

Expozice a proč je sledovat

Expozice ftalátům a její vliv na zdraví člověka je v posledních letech velmi sledovaným tématem a věnuje se mu mnoho studií. Některé z nich připravují matematické modely pro sledování expozice ftalátům, jiné poukazují na vzrůstající riziko některých onemocnění souvisejících s poruchou hormonální rovnováhy, především rakoviny prsu a testikulárního syndromu (Obrázek 8), další předpokládají, že ftaláty mohou v kritické vývojové periodě ovlivnit pohlavní diferenciaci plodu (Sharpe 2004, Swan 2005, Wormuth 2006).

Ftaláty jsou obsaženy v mnoha předmětech a výrobcích, které jsou denně používány. Lze je nalézt v podlahových krytinách, kobercích, zastřešovacích materiálech, mazivech, zdravotnickém materiálu, vinylových tapetách, čalounění, izolaci kabelů, nábytku, čisticích prostředcích, oblečení, obuvi, hračkách, obalech potravin, léčivech, výživových doplňcích a také v předmětech každodenní péče, jako je kosmetika, krémy na opalování, parfémy a pleťové vody (Göen 2011, Kasper – Sonnenberg 2012, Koch 2006, Petersen 2000, Preau 2010). Ftaláty se také uvolňují v autech z plastového obložení, vinylového čalounění sedadel a z nátěrů (Kavlock 2002).



Obrázek 8: Nárůst onemocnění spojovaná s expozicí ftaláty (upraveno podle Sharpe 2004).

Výzkum a následná regulace používání ftalátů se zaměřuje především na předměty, které používají děti do tří let; jedná se hlavně o hračky a předměty denní péče určené pro tuto věkovou kategorii. Proto se i humánní biomonitoring věnuje sledování vybraných biomarkerů ze získaných biologických vzorků od dětí a jejich matek. Děti jsou prokazatelně více vystaveny působení ftalátů a nežádoucí zdravotní účinek je u nich podstatně významnější než u dospělých lidí (Koch 2006). Je to tím, že mají odlišné stravovací návyky, zároveň se u nich projevuje aktivita „ruka-ústa“, kdy ocucávají/žvýkají hračky a jsou tak více exponovány. V posledních letech se například omezuje expozice dětí DEHP, ftalátu, který je zařazen do skupiny karcinogenů a endokrinních disruptorů a může mít potenciální vliv na reprodukci u člověka. DEHP býval častou složkou dětských produktů. V USA a Kanadě se DEHP nepoužívá při výrobě dudlíků, kousátek, chrastítek a saviček, lze ho ale stále nalézt v hračkách určených starším dětem (Kavlock 2002). Evropská unie zakázala používání několika ftalátů (DEHP, DBP, BBP, DiDP) v dětských hračkách a výrobcích pro péči o děti do tří let v roce 1999. Tento zákaz se v roce 2005 rozšířil na veškeré hračky a předměty určené dětem (EU 1999, EU 2005). V ČR je používání ftalátů regulováno vyhláškou 284/2006 Sb.

Zakázané ftaláty jsou často nahrazovány vhodnými substituenty. Pro DEHP jsou substituenty DiNP a DiDP (Kasper-Sonnenberg 2012). Expozice DEHP díky tomu klesá, ale roste expozice jeho substituentům (Göen 2011). Poznatky o zdravotních rizicích spojených s expozicí ftalátům se neustále vyvíjejí. Například DEP je spojován se sníženou kvalitou spermatu (Duty 2003b) nebo DEHP je sledován kromě jiného i pro zvýšené riziko vzniku astmatu u dětí (Bornehag 2004, Øie 1997). Je ale velmi složité určit, zda chemická látka či chemické sloučeniny způsobují poškození organismu. Jejich efekt se může projevit až po několika letech, proto by tento fakt měl být zohledněn v každé studii, která se tímto tématem zabývá (Sharpe 2004).

Vstup do organismu

Ftaláty mohou do organismu vstupovat inhalačně, orálně, kožní penetrací či přes sliznice. K jejich závažným nežádoucím účinkům patří především poškození reprodukčních orgánů, spermatogeneze, způsobují proliferaci jaterních peroxizomů, nádorové změny v ledvinách a štítné žláze (Kavlock 2006). Jednou z cest je i prostup ftalátů přes placentu; tím může docházet k embryotoxickému a teratogennímu efektu vedoucímu k poškození plodu v průběhu jeho vývoje. Expozice plodu je téměř rovna

expozici matky (Latini 2003, Latini 2006). Některé ftaláty napodobují nebo nahrazují efekt pohlavních hormonů nebo nepřímo působí na mechanismy těchto hormonů (Petersen 2000) a jsou tak zařazeny do skupiny chemických látek se schopností endokrinních modulací (EDCs). Nejzávažnější účinky se sledují na zvířecích modelech (potkanech), kde se projevují reprodukční a vývojové vady (Göen 2011).

Nejvíce využívaný a proto i nejvíce sledovaný ftalát DEHP je toxický pro zvířata v oblasti reprodukční a vývojové, pro člověka představuje riziko zejména jako endokrinní modulátor/disruptor. Toxikologické a metabolické znalosti o DEHP jsou důležité nejen pro toxikologické hodnocení, ale také pro expoziční posouzení založené na datech získaných pomocí humánního biomonitoringu (Koch 2006). Obecně jsou epidemiologické studie potřebné k získání podrobnějších poznatků o vlivu ftalátů na zdravotní stav populace (Lovekamp-Swan 2002). Pokud studie dospěje k závěru, že chemická látka způsobuje poškození i při velmi malých koncentracích nebo má schopnost bioakumulace, znamená to, že není bezpečné látku používat. Následovat by měl zákaz používání této látky v daných institucích, jako tomu bylo u DDT a PCB (Sharpe 2004).

Pracovní expozice ftalátům probíhá nejčastěji inhalací při výrobě a při zpracovávání materiálů s obsahem ftalátů (Kavlock 2002). Expozice inhalací může být i v důsledku vdechování prachu v místnostech, kde se ftaláty uvolňují z vybavení, hraček, oblečení stejně jako v interiéru automobilů (Becker 2004, Otake 2004).

Ingesce je expozice požitím, nejvíce jsou jí vystaveny děti ve věku 0,5 roku (do konce šestého měsíce je doporučeno plné kojení, tyto děti by tedy neměly přijít do styku se savičkami u kojících lahví) až 4 roky jak z potravin, tím že přijímají více kalorií na kilogram tělesné hmotnosti a přijímají potravu s vyšším obsahem tuků ve srovnání s dospělými, tak i z hraček, které „cucají, olizují, žvýkají“ (Schettler 2006). Obsah ftalátů v potravinách se liší mezi jednotlivými státy z důvodu používání jiných postupů pro zpracovávání a balení potravin (Kavlock 2002).

Expozice jedince kožní penetrací může souviset s oblečením, kosmetikou, krémy na opalování, insekticidy, hračkami a čisticími prostředky (Schettler 2006). Výše expozice závisí na koncentraci, struktuře a rozpustnosti používané látky ve vodě, ale také na anatomickém místě aplikace. Například absorpce na obličej, v podpaží nebo na genitáliích je až 10x vyšší než na kůži paže. Záleží i na vybrané skupině jedinců, jak ukazuje studie (Blount 2000), kde u žen ve věku mezi 20 až 40 lety je expozice vyšší ve srovnání s muži

nebo jinou věkovou skupinou žen. Vysvětlením je vyšší míra používání kosmetických přípravků, make-upu apod.

Možným zdrojem expozice ftalátům je i lékařské vybavení, které je vyrobeno z PVC nebo obsahuje PVC součásti, které dávají zdravotnickému materiálu nepostradatelné vlastnosti (např. pružnost a pevnost). Ftaláty jsou tedy obsaženy v krevních konzervách, hadičkách, katetrech, atp. (Akingbemi 2004). Vyluhování ftalátů z tohoto materiálu závisí na mnoha faktorech (teplotě skladování, charakteru látky, době, po kterou je látka skladována) (Kavlock 2002). Expozice ze zdravotnického materiálu je velmi diskutované téma. Snahou je nahradit zdravotnický materiál obsahující PVC složky novými materiály, které by nezpůsobovaly další zdravotní zatížení. I přes to zůstává DEHP hlavním změkčovadlem pro PVC obsahující zdravotnický materiál (Green 2005).

Metabolismus

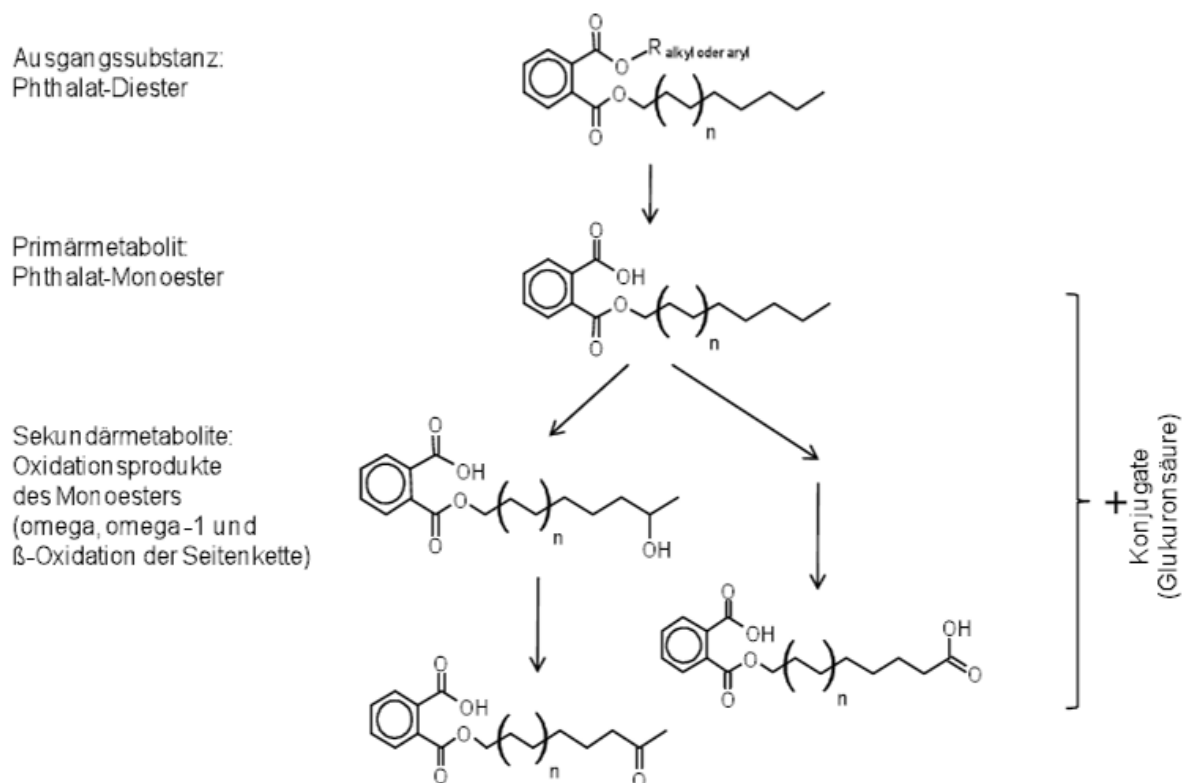
Sluneční záření a aerobní mikrobiální procesy způsobují rozklad ftalátů v životním prostředí (Petersen 2000). V organismu za normálních podmínek ftaláty procházejí metabolickou cestou s nejméně dvěma kroky (Obrázek 9).

Prvním z nich je hydrolýza. Diester ftalát je hydrolyzován na monoester ftalát v procesu katalyzovaném lipázami a esterázami ve střevech (Calafat 2006). Obecně tento krok vede k detoxikaci, ale jak *in vivo*, tak *in vitro* studie ukázaly, že diester ftalát se stane aktivnějším ve chvíli, kdy je hydrolyzován na monoester ftalát.

Druhým krokem metabolismu ftalátů je konjugace. Konjugace je katalyzována enzymem uridine 5'-disphosphoglucuronyl transferázou do formy glukuronidového konjugátu, který lze snáze vyloučit močí (Kasper Sonnenberg 2012). Některé ftaláty, jako je DMP a DEP, jsou vylučovány močí v nekonjugovaném stavu jako MMP a MEP (Frederiksen 2007). Prvním krokem v metabolismu nejsledovanějšího ftalátu (DEHP) je velmi rychlá hydrolýza na MEHP katalyzovaná nespecifickou lipázou (Albro 1982).

K určení expozice jedince se využívá v dnešní době sekundárních metabolitů jako biomarkerů. Tím se vyloučí externí kontaminace vzorku biologického materiálu všudypřítomnými ftaláty (Barr 2003, Blount 2000, Kato 2004). Informace o expozici DEHP nám podávají jeho sekundární metabolity především 5 OH-MEHP, 5 oxo-MEHP, 5cx-MEPP a 2 cx-MMHP. Tyto metabolity představují až 70% ftalátů vylučovaných v moči jedince. První dva metabolity (5 OH-MEHP a 5 oxo-MEHP) jsou indikátory pro krátkodobou expozici, mají krátký biologický poločas a byly použity jako biomarker pro

měření v rámci projektu DEMOCOPHES. Zbylé dva metabolity (5cx-MEPP a 2 cx-MMHP) mají dlouhý biologický poločas a jsou proto vhodné k určování dlouhodobé expozice jedince (Koch 2006).



Obrázek 9: Základní metabolická dráha ftalátů (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes Bundesgesundheitsbl 2011).

Endokrinní disruptory/modulátory (EDCs)

EDCs jsou syntetické chemické látky používané při průmyslových a zemědělských procesech či aplikacích, vedou k široké kontaminaci životního prostředí. I když správné použití pesticidů, změkčovadel, antibakteriálních přípravků a látek zamezujících hoření nese celé společnosti užitek, má také své nežádoucí účinky na zdraví zvířat i lidí a jedná se tedy o globální problém. Tyto látky se nazývají endocrine – disrupting chemicals (EDCs) a mohou ovlivňovat hormonální rovnováhu organismu a způsobovat reprodukční a vývojové poruchy. Jsou to exogenní látky, s potenciálem narušit hormonální regulaci a normálně fungující endokrinní systém a zatížit tak celý zvířecí či lidský organismus (Barlow 1999). Většina z nich má schopnost bioakumulace především v tukové tkáni. Některé EDCs jsou velmi rychle degradovány, ale i tak mohou způsobit vážné defekty v kritických vývojových periodách. Tyto látky mohou být kategorizovány podle několika kritérií např.

podle jejich využití (např. pesticidy), podle chemické struktury (např. dioxiny), podle jejich účinku na organismus a podle jejich metabolismu (Casals-Casas 2011).

4. Metodická část

4.1. Soubor sledovaných jedinců studie DEMOCOPHES a jejich výběr

Studie DEMOCOPHES byla zaměřena na děti a jejich matky. Tento výběr odpovídá celosvětovému trendu, který se zabývá vnímavými populačními skupinami. Děti všech věkových kategorií a ženy v reprodukčním období jsou často vybírány pro mnohé studie HBM.

Projekt COPHES navrhl postupy pro odběr vzorků u dětí ve věku 6 – 11 let. Tato věková skupina byla vybrána z několika důvodů. S dětmi, které již navštěvují školu, je snazší spolupráce při odběrech biologického materiálu. Dětem v období puberty se mění metabolismus i chování, a proto byla určena horní hranice věku na 11 let, tedy na děti prepubertálního věku. Předpokládá se rovněž, že starší děti postupně přebírají životní styl dospělých (kouření, alkohol a další rizikové chování), což může komplikovat interpretaci dosažených výsledků.

Matky byly zvoleny z toho důvodu, že s nimi děti tráví průměrně více času než se svými otci. Děti pak mají podobný životní styl včetně stravovacích zvyklostí jako jejich matka, a jejich organizmus je vystavován podobným environmentálním vlivům.

4.1.1. Kritéria pro vstup matky a jejího dítěte do studie

Celkem bylo v každém zúčastněném státě, tedy i v ČR vybráno 120 párů matka-dítě (60 párů pro venkovskou oblast a 60 párů pro oblast města). Tento počet byl statistiky posouzen jako dostatečný pro pozdější statistické vyhodnocení. Pokud v rodině bylo více dětí, mohlo se účastnit pouze jedno z nich. Účastníci museli žít v dané oblasti minimálně 5 let a nesměli mít žádná metabolická onemocnění. Konkrétně byli dotazováni na chronická onemocnění ledvin (př. nefrotický syndrom), jater (př. hematochromatóza, Wilsonova choroba, hepatolentikulární degenerace, porfýrie, fenylketonurie) a slinivky břišní (diabetes mellitus, diabetes insipidus). Pokud bylo dítě ve střídavé péči, muselo s matkou žít minimálně 16 dní v měsíci; tato doba zaručovala podobnou environmentální zátěž dítěte i matky.

Do studie nemohly být dále zařazeny děti pobývající v léčebných zařízeních a dětských domovech, jejichž expozice je odlišná od běžné populace. Posledním kritériem pro možnost účasti matky byl její věk do 45 let. Děti byly vybírány ve věku 6 – 11 let, tedy

ročník narození 2000 – 2005. V každé věkové kategorii mělo být vybráno 10 dětí na lokalitu, z toho polovina chlapců a polovina dívek, jak ukazuje Tabulka 2

Všechny matky i jejich děti se studie účastnily dobrovolně a mohly kdykoliv v průběhu svou účast ukončit.

Tabulka 2: Požadované věkové rozložení a pohlaví dětí na jednu lokalitu.

Věková skupina	Počet chlapců	Počet dívek
6 let (*2005)	5	5
7 let (*2004)	5	5
8 let (*2003)	5	5
9 let (*2002)	5	5
10 let (*2001)	5	5
11 let (*2000)	5	5

4.1.2. Výběr dvojic matka-dítě

Výběr dvojic do studie probíhal prostřednictvím škol (stejně jako v dalších 13 zemích zapojených do projektu), zbylé státy použily výběr pomocí národních registrů obyvatel.

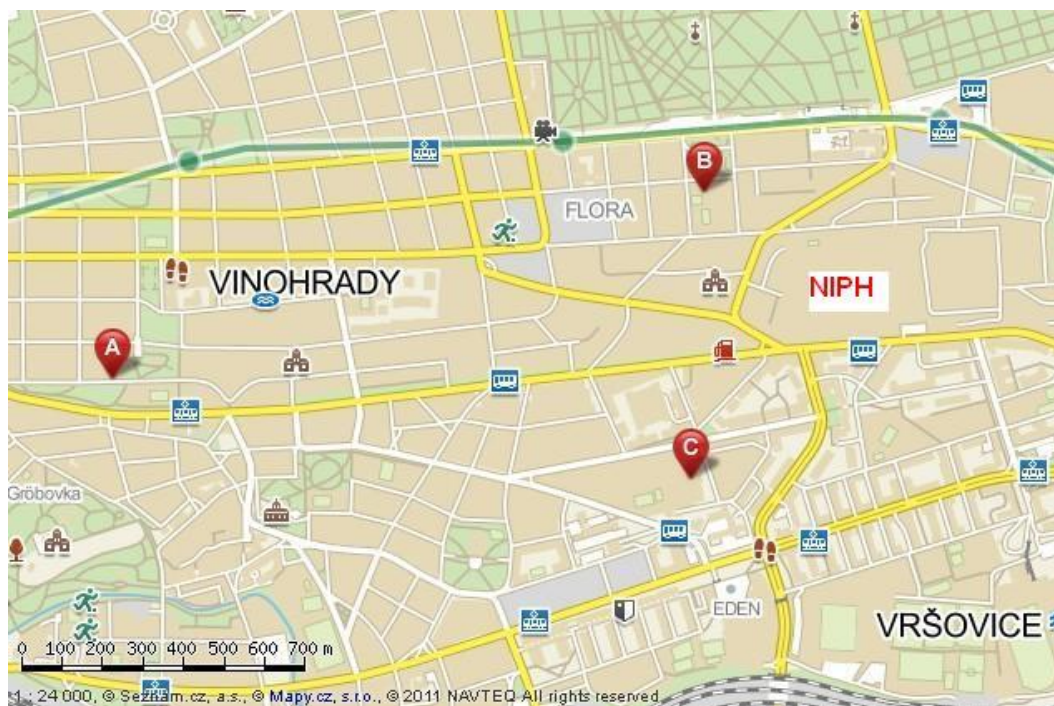
Do předem vytipovaných škol v každé lokalitě (Obrázek 11 a Obrázek 12) byly po předchozí domluvě s řediteli doručeny tzv. zvací obálky. Tyto obálky byly rozdány dětem 1 – 5 třídy. Po týdnu byly obálky s odpověďmi rodičů vybrány třídním učitelem a předány terénním pracovníkům. Obsahem každé obálky, která byla opatřena provizorním kódem (Obrázek 10), byly následující dokumenty.



Obrázek 10: Příklad provizorního ID kódu (U = urban, R = rural).

Zvací dopis (Příloha č. 2), informační dopis (Příloha č. 3), informační leták o sledovaných látkách (Příloha č. 4), odpovědní karta (Příloha č. 5) a dotazník pro non-respondenty (Příloha č. 6).

Vybrané obálky byly pracovníky SZÚ roztříděny podle zájmu či nezájmu oslovených rodin a dále zpracovány. V případě zájmu rodiny o studii, byl s matkou po telefonu vyplněn náborový dotazník (Příloha č. 7), který kontroloval veškeré vstupní požadavky jak pro matku, tak i pro její dítě. Pokud byly tyto požadavky splněny, byla rodina zařazena do studie.



Obrázek 11: Mapa oslovených pražských základních škol. (A) ZŠ Slovenská, (B) ZŠ Náměstí Jiřího z Lobkovic, (C) ZŠ U Roháčových kasáren. (<http://www.mapy.cz/>).



Obrázek 12: Mapa oslovených základních škol Liberecka. (A) ZŠ Vratislavice nad Nisou, (B) ZŠ Hrádek nad Nisou, (C) ZŠ Český Dub, (D) ZŠ Harcov. (<http://www.mapy.cz/>).

4.2. Metody

4.2.1. Dotazníkové šetření a odběr vzorků

Terénní práce zahrnovaly přípravu dokumentů, dotazníkové šetření a odběr vzorků vlasů a moči. V červnu 2011 byli na konferenci v Berlíně proškoleni 2 terénní pracovníci, kteří následně zajistili důkladné školení ostatních terénních pracovníků v KHS Liberec 2. 8. 2011 a v Praze ve dnech 18.8 a 19. 8. 2011 v budově Státního zdravotního ústavu. Na těchto školeních proběhlo seznámení s veškerými dokumenty potřebnými pro sběr dat a dále byl nacvičován řízený pohovor týkající se základního dotazníku. Na základě připomínek byl vytvořen terénní manuál (viz Příloha č. 8), který obsahuje potřebné informace při pohovorech v rodinách.

Veškeré vyplněné dokumenty byly anonymizovány a matce i dítěti byl přidělen ID kód. Tento kód obsahoval dvoupísmennou zkratku státu dle Eurostatu (CZ), označení oblasti (R – venkovská, U – městská), trojmístné pořadové číslo a označení člena rodiny (M – matka, C – dítě), jak ukazuje Obrázek 13. Dále titulní strana dotazníků vždy obsahovala datum a místo rozhovoru, ID kód tazatele a jeho podpis.



Obrázek 13: Příklad konečného ID kódu.

Náborový dotazník

Náborový dotazník (viz Příloha č. 7) byl s matkami vyplňován telefonicky. Otázky v něm obsažené byly navrženy tak, aby nemohl do studie vstoupit jedinec, který nesplňoval zadaná kritéria studie. Byl zaznamenáván rok narození matky a dítěte (popřípadě celé datum narození), pohlaví dítěte a doba, po kterou rodina žije v dané oblasti. Dále také, zda matka či dítě netrpí chronickým onemocněním ledvin, jater nebo slinivky břišní. V případě nezájmu o studii byl uveden důvod pro toto rozhodnutí. Poslední informaci posuzoval terénní pracovník sám, jednalo se o to, zda dotazovaná hovoří dostatečně dobře česky a zda je schopna porozumět otázkám kladeným při řízeném pohovoru.

Protokolární tabulka

Nástrojem pro zaznamenávání všech osobních údajů matky a dítěte byla protokolární tabulka (viz Příloha č. 9). Jako jediný dokument obsahovala ID kód společně se jménem a adresou matky. Do této tabulky byly také zaneseny veškeré kontakty s matkou (datum, čas, výsledek kontaktu), její rozhodnutí o účasti či neúčasti na projektu a podpis o převzetí odměny za účast (poukázky do nákupního centra v celkové hodnotě 150 Kč). V neposlední řadě sloužila terénnímu pracovníkovi jako kontrola, že od dané rodiny získal veškeré potřebné písemnosti.

Dotazník pro non-respondenty

Tento dotazník (viz. Příloha č. 6) byl vyplněn s matkami, které se nechtěly zúčastnit celé studie, ale byly ochotny sdělit o sobě několik informací. Poskytl informace o monitorované skupině matek, která se nechtěla účastnit projektu, ale může tak napomoci budoucím studiím v získávání dostatečného počtu účastníků. Zahrnoval celkem šest otázek zaměřených na socioekonomický stav rodiny (zaměstnání a dosažené vzdělání), kouření a konzumaci ryb.

Základní dotazník

Základní dotazník (Basic Questionare, viz Příloha č. 10) je hlavním dokumentem studie. Zahrnoval celkem 21 stran a byl rozdělen do šesti oddílů. První oddíl „Bydliště a jeho okolí“ se zaměřoval především na možnou expozici v místě bydliště a blízkém okolí. Oddíl „Výživa“ pak obsahoval otázky na vybrané stravovací návyky a jednotlivé potraviny

(frekvenční dotazník), které jsou prokazatelně spojeny s expozicí sledovaným biomarkerům. Do této kategorie spadají například ryby, rýže nebo potraviny z místních zdrojů, v neposlední řadě konzumace alkoholu. Třetí oddíl „Kouření“ se zaměřoval na kuřácké návyky všech členů rodiny, nejen matky a sledovaného dítěte. Čtvrtý oddíl „Způsob života a expozice“ sledoval používání kosmetických výrobků, počet amalgámových zubních výplní nebo například dobu strávenou v autě. Poslední dva oddíly „Zaměstnání“ a „Sociodemografie“ shrnovaly pracovní expozici a dále specifikovaly profil daného jedince a jeho rodiny.

Tento dotazník obsahoval i povinné otázky, na které matka musela odpovědět. Povinné otázky B6-B9: Konzumace ryb a rybích výrobků, C1 a C4: kouření, D5-D6: amalgámové zubní výplně, F6: vzdělání.

Dotazník – sběr vzorku první ranní moči

Tento dotazník obsahoval důležité informace pro další zpracování a analýzu vzorku. Zaznamenával přesný čas odběru vzorku, čas posledního močení a čas posledního jídla před odběrem vzorku. Dále zjišťoval, zda byla matka či její dítě vystaveny tabákovému kouři v uplynulých 24 hodinách, poslední konzumace ryb nebo mořských produktů. Posledními údaji byly odhad hmotnosti v kilogramech a výšky v centimetrech. Tento dotazník byl vyplněn zvlášť pro matku a zvlášť pro její dítě. Dotazník má ještě jednu stranu, která je určena prvnímu zpracování v laboratoři. Zde byla uvedena celková hmotnost odebraného vzorku atp. (viz Příloha č. 11).

Dotazník - sběr vzorků vlasů

Dotazník čítající 4 strany (viz Příloha č. 12) byl opět vyplněn zvlášť pro matku a zvlášť pro její dítě. Obsahoval informace o přirozené barvě a typu vlasů, o jejich úpravě (barvení, chemická úprava/trvalá) nebo o péči o vlasy (poslední použití šamponu, přípravku proti vším atp.). Dále zde byla zanesena i délka odebraného vzorku vlasů v centimetrech.

Dotazník – příjem a registrace vzorků

Tento dotazník (viz Příloha č. 13) vyplňovali pracovníci laboratoře, kteří kontrolovali počet doručených vzorků a jejich stav při doručení, shodu ID kódů mezi vzorky a dotazníky. Další informace udávala čas zmrazení vzorků pro biobanku.

Interní kontrola kvality

Interní kontrola kvality sloužila k zajištění dostatečné kvality terénních prací. Jednalo se o poměrně rozsáhlý formulář k průběžné kontrole příprav a provedených návštěv v rodině. Skládá se z několika na sebe navazujících částí (Přílohy č. 14a, b), které dokumentují přípravy před zahájením terénních prací (terénní pochůzky), dále obsahuje údaje těsně po návratu z terénní pochůzky a nakonec informace o předání vzorků a materiálů laboratorním pracovníkům.

Dokument byl vyplňován elektronicky pro každou rodinu zvlášť. Následně byly všechny formuláře interní kontroly kvality od jednoho tazatele předány vedení studie na CD. Společně s formuláři interní kontroly kvality byly odevzdávány též tzv. Logbooky. Tyto sešity sloužily terénním pracovníkům pro zaznamenávání informací a případných problémů, které se vyskytly při návštěvě rodiny.

Odběr vzorků

Odběry vzorků probíhaly podle standardních operačních postupů (SOP) navržených pro DEMOCOPHES (<http://www.eu-hbm.info/cophes/trainings-agendas-and-presentations?>)

Odběr vlasů byl předem nacvičen při školení terénních pracovníků, tak aby vzorky splňovaly požadovaná kritéria a odběr vizuálně nepoškodil dobrovolníka. Pro analýzu se používaly pouze vlasy v délce do 3 cm od hlavy, tzn. poslední 3 cm, které danému jedinci narostly.

K samotnému odběru vzorků vlasů byly zapotřebí ostré celokovové nůžky, dezinfekce, hřeben (pro každou rodinu nový), lepicí páska, lepicí štítky na označení obálek či zkumavek, fix, papírové obálky nebo plastové zkumavky, pravítko a uzavíratelné plastové sáčky. Jednotlivé postupy odběrů se lišily v závislosti na délce vlasů.

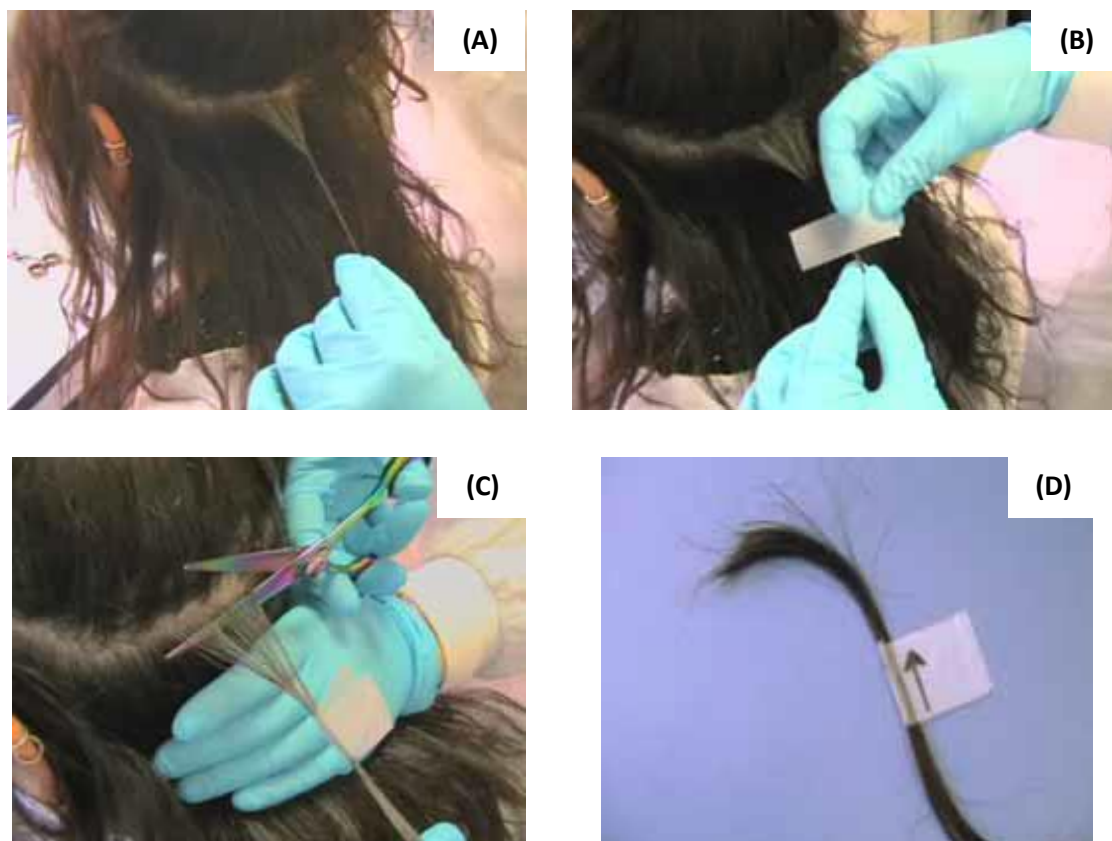
Pro vlasy delší než 5 cm byl použit následující postup. V zadní části hlavy (na spojnici uší) byl za pomoci hřebenu vybrán úzký pruh vlasů (Obrázek 14 A). Ve vzdálenosti 5 – 6 cm od kořene vlasů byl pramen upevněn lepicí páskou (Obrázek 14 B). Následně byl pramen vlasů odstříhnut vydezinfikovanými nůžkami co nejbližší u hlavy (Obrázek 14 C). Takto odebraný vzorek byl označen šipkou ukazující ke kořenům vlasů a ID kódem daného jedince (Obrázek 14 D). Dále byl vzorek změřen pravítkem a vložen do papírové obálky, která byla též označena ID kódem. Od jednoho jedince byly takto

odebrány dva vzorky vlasů, jeden z pravé a druhý z levé strany zadní části hlavy. Nakonec byla obálka s oběma vzorky vložena do uzavíratelného plastového sáčku.

Vlasy, které byly dlouhé 3,5 – 5 cm, se odebíraly stejným způsobem jako vlasy delší než 5 cm. Ale bylo zde zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti při lepení pramene vlasů, aby nedošlo k poškození a kontaminaci vzorku lepidlem z lepicí pásky v oblasti do 3 cm od hlavy a byl tak zachován dostatečně dlouhý pramen vlasů pro analýzu.

Pramínky vlasů kratší než 3,5 cm byly odebrány z 5 – 10 míst zadní části hlavy (tak, aby nebyl poškozen vizuální vzhled dobrovolníka) a vloženy do plastové zkumavky označené ID kódem daného jedince. Zkumavka byla uložena do uzavíratelného plastového sáčku.

Po odběru vzorků byl s matkou vyplněn dotazník - sběr vzorků vlasů (pro matku i dítě zvlášť). Vzorky vlasů byly dopraveny do laboratoře k dalšímu zpracování.



Obrázek 14: Postup odběru vlasů. (A) – Vybraný úzký pruh vlasů v zadní části hlavy; (B) – upevnění vybraného pramene vlasů lepicí páskou; (C) – odstřížení pramene vlasů; (D) – označení pramene vlasů šipkou ukazující ke kořenům (<http://www.euhbm.info/cophes/07HairsamplingMartaEsteban2.pdf>).

Odběr moči prováděla matka (případně dítě) sama do předem připravených (vymytých) a označených nádobek, které byly matce předány při první návštěvě společně s návodem na odběr moči (viz Příloha č. 1), uzavíratelnými plastovými sáčky a jedním párem rukavic. Dále byla matka ústně detailně poučena o odběru vzorku první ranní moči a upozorněna na informace, které po ní budou vyžadovány při převzetí vzorku terénním pracovníkem. Po odběru matka uložila nádobky do uzavíratelných plastových sáčků a do lednice, kde zůstaly až do příchodu terénního pracovníka. Odběr i následný pohovor s matkou proběhly vždy tentýž den. Při pohovoru byly nádobky s močí odevzdány terénnímu pracovníkovi a uloženy do chladicí tašky se zmrazenými chladicími vložkami. Takto zabezpečené vzorky odebrané v Praze byly dopraveny do laboratoře nejpozději následující den. V oblasti Liberce vzorky, za vyhovujících podmínek, shromažďovala KHS a dvakrát týdně je přepravila do laboratoře v Praze. V laboratoři byl zkontrolován stav chladicích vložek a vzorky byly dále zpracovávány. S matkou byl v průběhu pohovoru vyplněn příslušný dotazník – sběr vzorku první ranní moči (pro matku i dítě zvlášť). Poslední strana dotazníku, týkající se prvního zpracování vzorku, byla vyplněna laboratorními pracovníky.

Průběh návštěv v rodinách

Rodiny zařazené do studie byly dále kontaktovány terénními pracovníky. Pro každou rodinu znamenal vstup do studie minimálně dvě návštěvy v domácnosti nebo v centru studie.

První návštěva byla pouze informativní. Matce byly předány veškeré informace o projektu a zodpovězeny případné otázky. V případě zájmu matka podepsala informovaný souhlas (Příloha č. 15) ve dvou kopiích. Jedna kopie zůstala matce a druhá byla předána terénnímu pracovníkovi. Matka v tento den také obdržela plastové nádobky na odběr moči a příslušné instrukce k odběru. Na závěr schůzky byl domluven termín 2. návštěvy v rodině, kde již muselo být přítomno i dítě. První návštěva matce nezabrala více jak 20 minut jejího času.

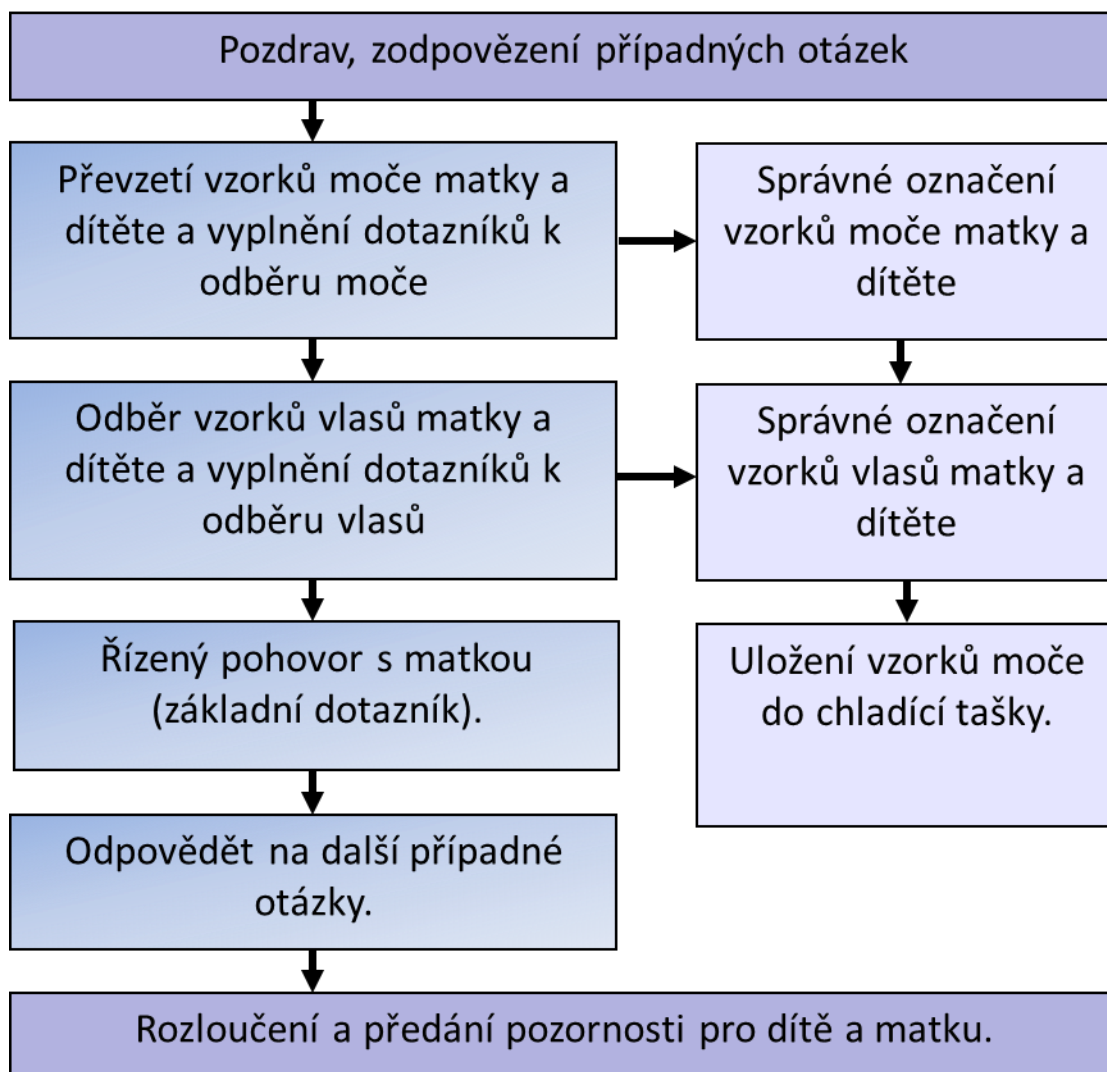
Druhá návštěva (viz. Obrázek 15) již byla časově náročnější. Při této návštěvě matka předala terénnímu pracovníkovi odebrané vzorky moči, které byly ihned dány do přepravní tašky s chladicími vložkami. Dále byl vyplněn dotazník – sběr vzorku první ranní moči (pro matku i dítě zvlášť). Následoval odběr vzorku vlasů u matky a následně u jejího dítěte a vyplnění příslušného dotazníku – sběr vzorků vlasů (pro matku i dítě zvlášť).

Nejdůležitějším bodem této návštěvy bylo vyplnění základního dotazníku. Základní dotazník musel být vyplněn minimálně na 80 %, což znamenalo, že matka nemusela odpovědět na 12 otázek. Dále obsahoval i několik tzv. povinných otázek, na které matka musela odpovědět. Po odběru vzorků a vyplnění všech dotazníků, byl matce předán dárek (poukázky do nákupního centra v hodnotě 150 Kč).

Matka i její dítě se studie účastnily dobrovolně a mohly studii kdykoliv v průběhu ukončit. K tomuto účelu sloužil formulář o odstoupení ze studie (Příloha č. 16), který měl terénní pracovník vždy s sebou stejně jako veškeré náhradní dokumenty.

Odebrané vzorky a vyplněné dokumenty byly předány do laboratoře SZÚ, kde byl zkontrolován stav vzorků a úplnost předávaných dokumentů a následně byl vydán předávací protokol (Příloha č. 17) mezi laboratorním pracovníkem a terénním pracovníkem.

Po analytickém zpracování vzorků a zanesení dat do databáze byl rodinám odeslán dopis s výsledky (Příloha č. 18) matky i sledovaného dítěte. Pokud matka chtěla výsledky, musela se zasláním výsledků souhlasit při vstupu do studie. Dopisy s výsledky byly zaslány doporučenou poštou na adresu, kterou matka uvedla na odpovědní kartě.



Obrázek 15: Schéma postupu druhé návštěvy v rodině.

4.2.2. Analýza jednotlivých biomarkerů

Stanovení jednotlivých biomarkerů probíhalo v akreditovaných laboratořích Státního zdravotního ústavu (SZÚ). Vybrané laboratoře musely splňovat interní kontrolu kvality pomocí matricových referenčních materiálů a zároveň musely splňovat externí kontrolu kvality. Předpoklady pro splnění externí kontroly kvality jsou porovnatelnost výsledků v dlouhodobém časovém horizontu, porovnatelnost výsledků jednotlivých zúčastněných laboratoří a kompatibilita jednotlivých laboratoří pro vyhodnocení a interpretaci výsledků.

Každá z laboratoří států, které se zapojily do projektu, musela projít minimálně dvěma koly mezinárodních zkoušek ICI (Interlaboratory comparison investigation) a G-EQUAS (German external quality assessment scheme for analyses in biological material;

University Erlangen). Laboratoře, které v mezinárodních zkouškách neuspěly, nebyly oprávněny k analýzám vzorků pro projekt DEMOCOPHES. Analýzy vzorků těchto států byly po domluvě provedeny v laboratořích jiných států, které požadované podmínky splňovaly. Všechna laboratorní pracoviště SZÚ, která analyzovala vzorky odebrané v ČR, požadované zkoušky splnila. Kromě českých vzorků analyzovala i vzorky pro jiné státy.

Přehled jednotlivých analytických metod ukazuje Tabulka 3, podrobnější informace jsou k dispozici v SOP dostupných z <http://www.eu-hbm.info/cophes/project-work-packages/validated-analytical-methods-and-qualified-labs>.

Tabulka 3: Přehled jednotlivých analytických metod

Biomarker	matrice	Analytická metoda
Kadmium	Moč	ICP-MS
Kotinin	Moč	GC-MS
Metabolity ftalátů ¹	Moč	HPLC-MS/MS
Rtuť	Vlasy	Thermal Decomposition - Amalgamation AAS
Kreatinin	Moč	HPLC

¹ Analyzované metabolity ftalátů: MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, MMP, MEP, MCHP, MBzP a MnBP

5. Výsledky

Veškerá data, použitá v této diplomové práci, byla získána v rámci projektu COPHES/DEMOCOPHES.

Pro zpracování dat získaných pomocí dotazníků byla vytvořena databáze v programu MS Access. V této databázi byly zaznamenány a zakódovány veškeré odpovědi matek ze všech dotazníků. Databáze dále zahrnovala získaná toxikologická data. Kódování bylo společné pro všechny zapojené státy podle navrženého kódovacího systému (tzv.Codebooku), aby bylo možné data zpracovat na nadnárodní úrovni.

Následné statistické zpracování bylo provedeno v programu STATA 12.

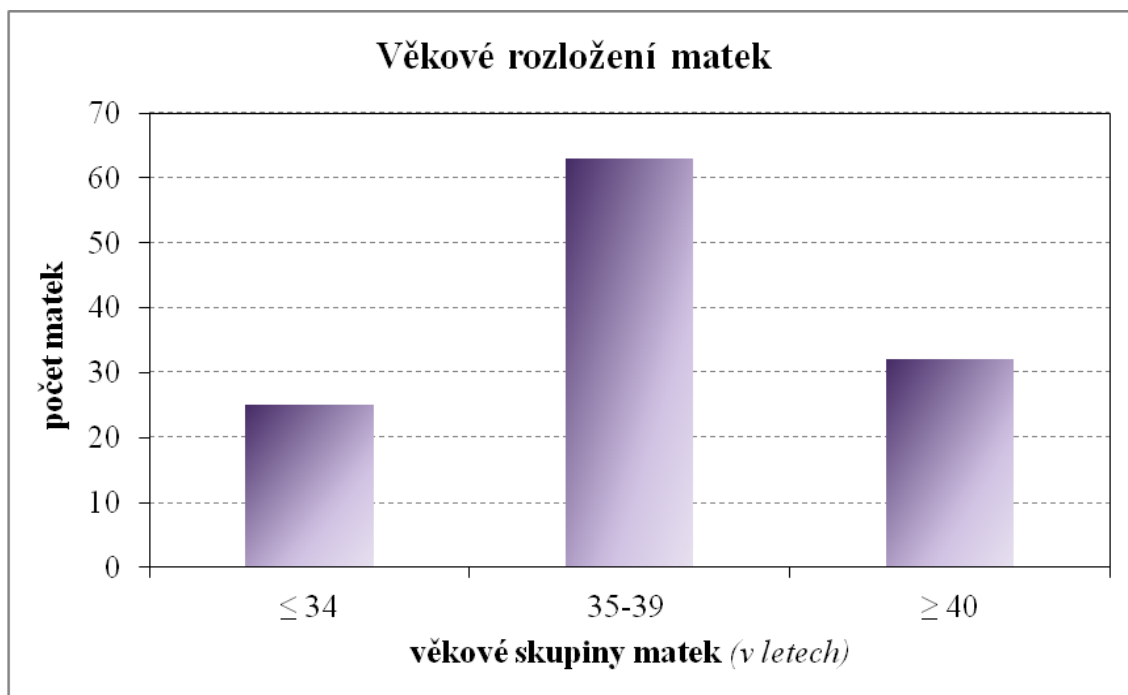
5.1. Popis získaného souboru jedinců

V ČR proběhl nábor dvojic matka – dítě prostřednictvím škol v období září 2011 až ledna 2012. Byly vybrány 2 lokality - Praha jako reprezentant městské populace a oblast Liberecka jako zástupce oblasti venkovské. Tyto oblasti byly zvoleny kvůli odlišné hustotě zalidnění (Praha – 2518 obyv./km²; Liberecko – 172 obyv./km²). Obě lokality byly v předchozích letech využívány pro HBM v rámci ČR.

K tomu, aby byl získán požadovaný počet účastníků (120 párů matka-dítě), bylo nutné oslovit několikanásobně vyšší počet rodin. Celkem bylo osloveno 751 rodin v Praze a 551 rodin v oblasti Liberecka.

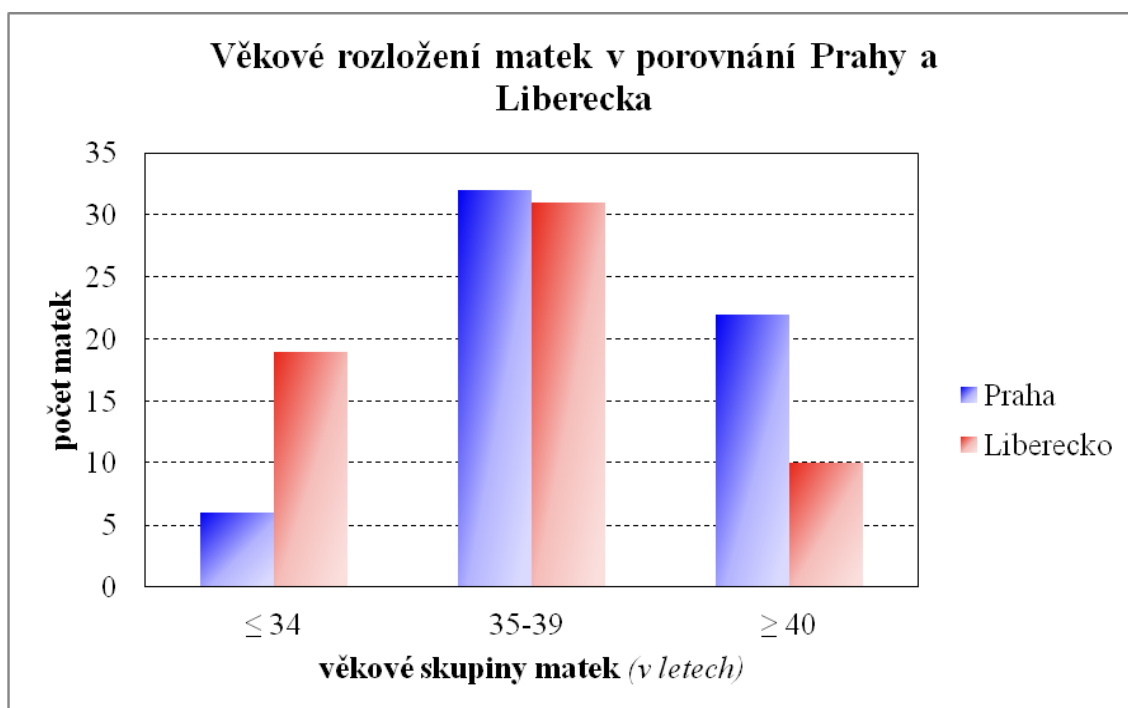
5.1.1. Popisná statistika souboru matek:

Studie se tedy zúčastnilo celkem 120 matek. Nejmladší matce bylo 28 let, nejstarší pak 47 let. Podmínkou vstupu do studie byl věk matky do věku 45 let. Účast jediné matky ve věku 47 let byla povolena vedoucími studie na národní úrovni z důvodu nedostatku participantů v dané lokalitě. Věkové rozložení matek v jednotlivých zvolených věkových skupinách ukazuje Graf 1.



Graf 1: Věkové rozložení matek ve sledovaném souboru.

Nejvíce matek v obou lokalitách bylo ve věku 35 – 39 let. V oblasti Liberecka se studie účastnily mladší matky než v Praze, jak ukazuje Graf 2. Rozdíl byl prokázán jako statisticky významný ($p = 0,04$).



Graf 2: Věkové rozložení matek v obou sledovaných lokalitách.

Následující tabulky shrnují další parametry, které charakterizují soubor matek zapojených do studie.

Tabulka 4: Popisná statistika souboru matek – kreatinin v moči matek, rozdělení do jednotlivých kategorií.

Kreatinin v moči [mg/l]	medián	P25 – P75	min. – max.
Celkové N = 120	1132	662 – 1534	247 – 2973
Kategorie kreatininu v moči	N	%	
< 300 mg/l (=kritérium pro vyloučení)	3	2,5	
300 – 1000 mg/l	48	40,0	
1000 – 1500 mg/l	55	45,8	
1500 – 3000 mg/l	14	11,7	
> 3000 mg/l (=kritérium pro vyloučení)	0	0,0	

N – počet jedinců; P25 – 25. Percentil; P75 – 75. percentil; min. – minimum; max. – maximum

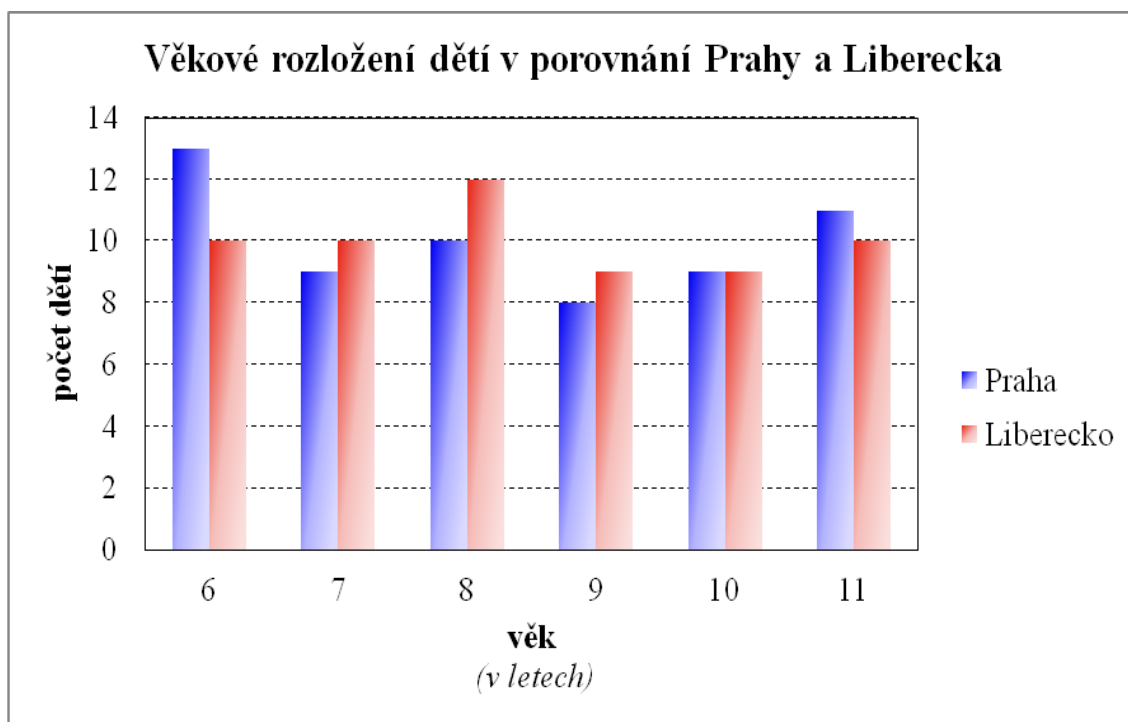
Tabulka 5: Popisná statistika souboru matek – tělesná hmotnost, tělesná výška a BMI matek.

Kategorie	medián	P25 – P75	min. – max.
Tělesná hmotnost [kg]	64	59 – 73	47 – 100
Tělesná výška [cm]	168	164 – 171	150 – 183
Body-mass index [kg/m²]	22,7	20,86 – 25,71	16,98 – 36,06

N – počet jedinců; P25 – 25. Percentil; P75 – 75. percentil; min. – minimum; max. – maximum

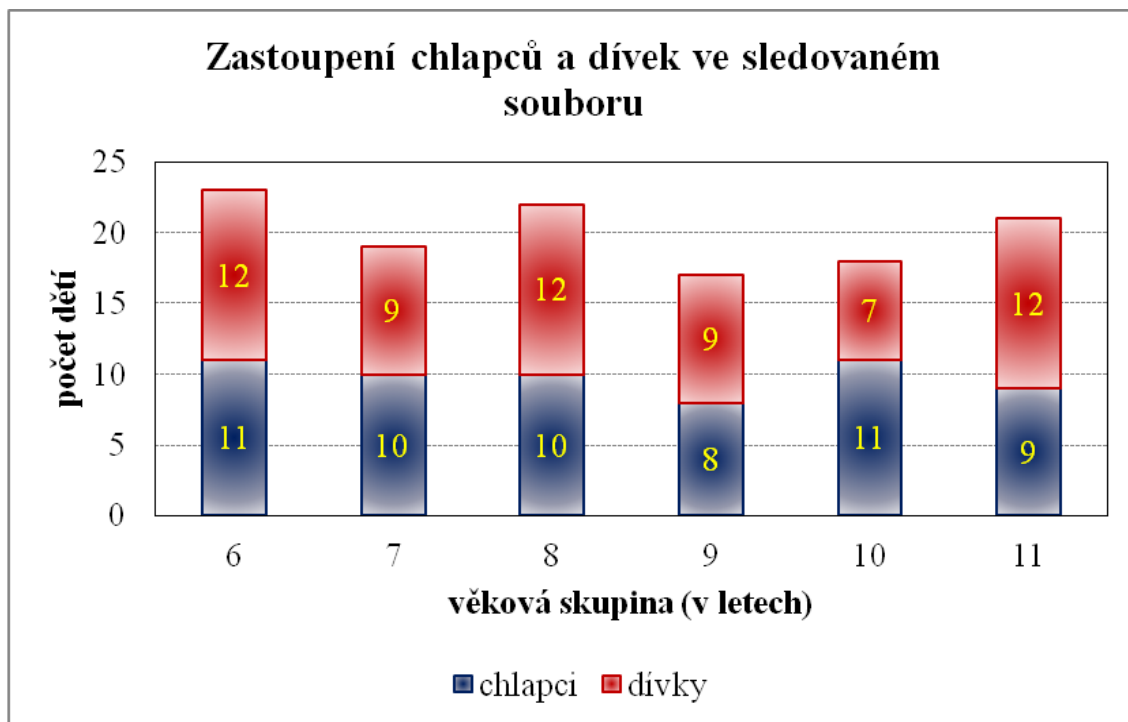
5.1.2. Popisná statistika souboru dětí:

Konkrétní věkové zastoupení dětí, které se podařilo získat v jednotlivých lokalitách, ukazuje Graf 3.



Graf 3: Věkové rozložení dětí v obou sledovaných lokalitách.

Podle vstupních kritérií a požadavků projektu byly děti vybírány tak, aby bylo zastoupení v obou lokalitách shodné. Účastnilo se celkem 120 dětí, polovina chlapců a polovina dívek. Jejich konkrétní počty podle pohlaví ukazuje Graf 4.



Graf 4: Zastoupení chlapců a dívek ve sledovaném souboru.

Následující tabulky shrnují další parametry, které charakterizují soubor dětí zapojených do studie.

Tabulka 6: Popisná statistika souboru dětí – kreatinin v moči dětí, rozdělení do jednotlivých kategorií.

Kreatinin v moči [mg/l]	Medián	P25 – P75	min. – max.
Celkové N = 120	1032	755 – 1393	326 – 2164
Kategorie kreatininu v moči	N	%	
< 300 mg/l (=kritérium pro vyloučení)	0	0,0	
300 – 1000 mg/l	57	47,5	
1000 – 1500 mg/l	49	49,2	
1500 – 3000 mg/l	4	3,3	
> 3000 mg/l (=kritérium pro vyloučení)	0	0,0	

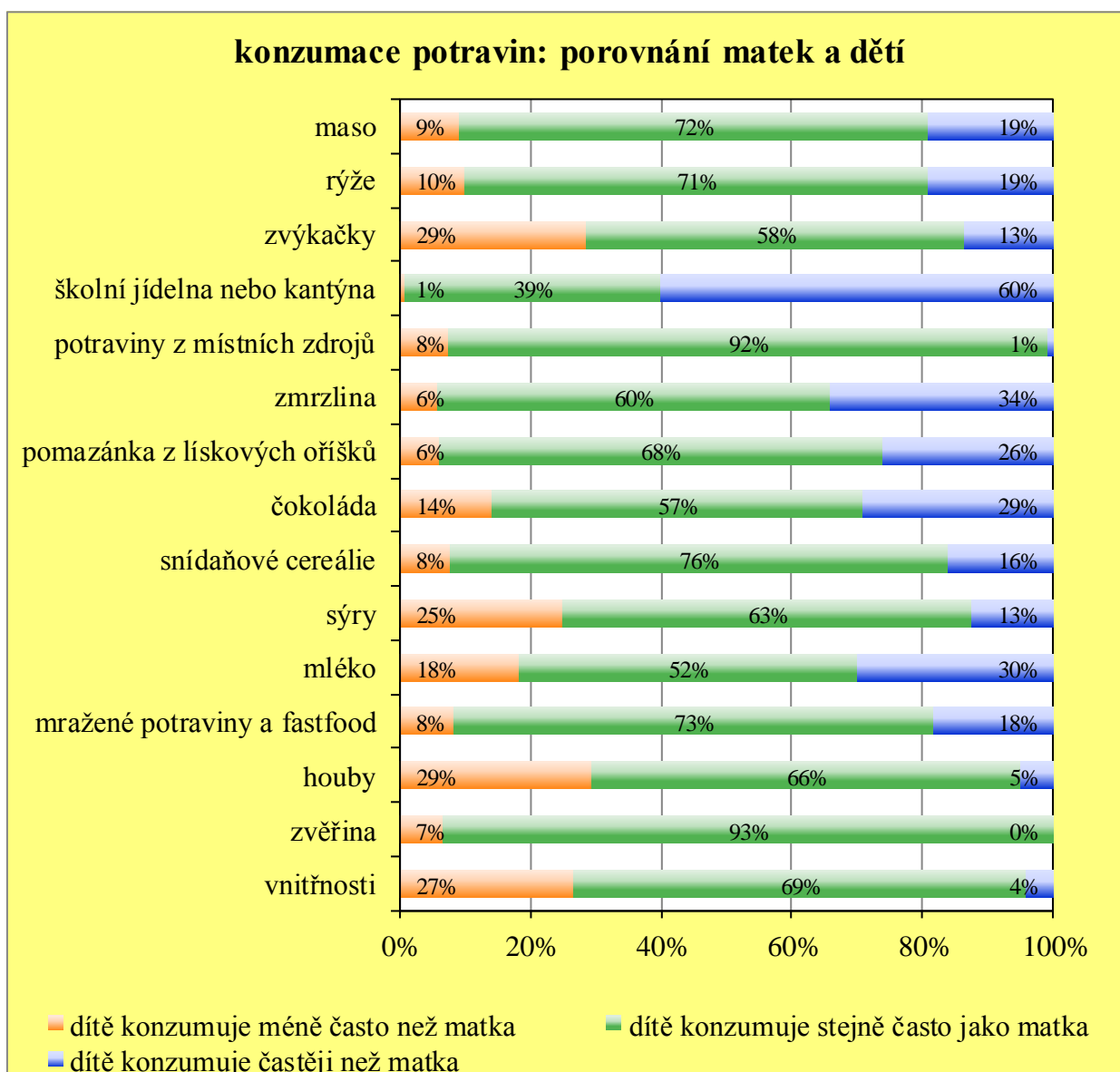
Tabulka 7: Popisná statistika souboru dětí – tělesná hmotnost, tělesná výška a BMI dětí.

Pohlaví (celkové N = 120)		N	%
Chlapci		59	49,20
Dívky		61	50,08
Kategorie	medián	P25 – P75	min. – max.
Věk [roky]	8	7 – 10	6 – 11
Tělesná hmotnost [kg] ²	30	24 – 35	17 – 55
Tělesná výška [cm]	135	126 – 146	116 – 160
Body-mass index [kg/m ²]	15,82	14,79 – 17,48	12,21 – 23,11

Graf 5 potvrzuje obecný předpoklad, že děti této věkové kategorie často přebírají životní styl matky a tím i stravovací návyky. Děti s matkou tráví více času než s ostatními členy rodiny. Oddíl „Výživa“ v Základním dotazníku byl zaměřen na konzumaci potravin, které mohou mít vliv na hladinu sledovaných biomarkerů. Bylo zjištěno, že děti sledované v této studii konzumují ve většině případů dané potraviny se stejnou četností jako jejich matka. Výjimku tvoří konzumace jídla ze školní jídelny (pro děti) či závodní jídelny/kantýny (pro matky). Matky pravděpodobně nemají příležitost navštěvovat závodní jídelny a volí proto alternativní způsob stravování. Dále bylo zjištěno, že děti v Praze navštěvují školní jídelny častěji než děti z oblasti Liberecka. V ostatních kategoriích nebyly zjištěny významné rozdíly mezi lokalitami.

U matek i jejich dětí byla zjišťována jejich tělesná hmotnost a výška. Hodnoty nebyly měřeny, matka je pouze uvedla v dotazníku pro odběr moči. Vypočtené hodnoty BMI jsou proto pouze orientační a charakteristiku souboru jedinců pouze doplňují. Pro další statistické zpracování nebyly tyto hodnoty z důvodu nepřesnosti zařazeny do výpočtů.

² Celkový počet dětí v kategoriích Tělesná hmotnost, tělesná výška a BMI je pouze 119. Matka jednoho dítěte neuvedla tyto hodnoty do příslušného dotazníku.



Graf 5: Konzumace potravin – srovnání matek a dětí.

5.2. Vztah expozice matky a jejího dítěte

Pro následující výpočty byly, podle doporučení WHO, ze souboru odstraněni jedinci, kteří měli hodnoty kreatininu v moči nižší než 300 µg/l nebo vyšší než 3000 µg/l. Toto opatření se týkalo celkem tří matek. Vzorky, které leží mimo toto rozmezí, nesplňují požadavky na požadovanou koncentraci moči (jsou málo koncentrované nebo příliš koncentrované).

Laboratorní hodnoty, které byly nižší než limit kvantifikace (LOQ) dané metody, byly nahrazeny hodnotou rovnající se ½ LOQ dané laboratorní metody. Tento postup je pravidelně používán při vyhodnocování dat v rámci HBM v ČR i v obdobných zahraničních studiích.

Hodnoty a grafy pro biomarkery měřené v moči (kadmium, kotinin, metabolity ftalátů) jsou uvedeny v µg/l a zároveň jsou přepočítány na µg/g kreatininu. Jednotlivé studie se liší v užívání jednotek, oba způsoby jsou možné.

Pro následné statistické vyhodnocení byl použit Spearmanův koeficient pořadové korelace. Jedná se o neparametrickou metodu, která využívá při výpočtu pořadí hodnot sledovaných veličin. Nevyžaduje normalitu dat. Tuto metodu lze použít pro popis jakékoliv závislosti (lineární i nelineární). Závislost proměnných může mít obecně vzestupný nebo sestupný charakter. Koeficient nabývá hodnot -1 až 1. Čím blíže k -1 (1) se hodnota koeficientu přiblíží, tím je závislost výraznější.

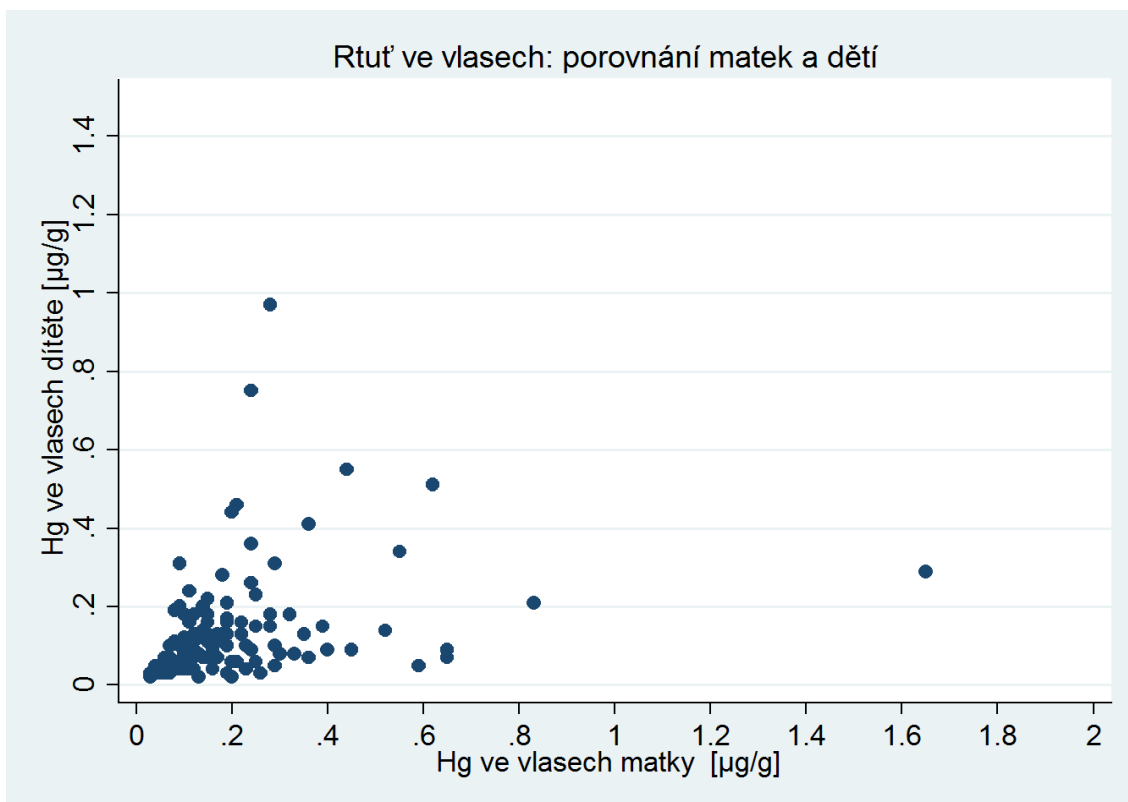
V této diplomové práci byla zvolena hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), skutečná hladina významnosti je vyjádřena jako p hodnota.

5.2.1. Rtut' ve vlasech

Tabulka 8: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot rtut' ve vlasech u matky a u dítěte v µg/g.

	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	120	100,0	0,155	0,137 - 0,176	0,030	0,150	0,588	1,650
dítě	120	100,0	0,098	0,085 - 0,113	0,020	0,100	0,438	0,970

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil



Graf 6: Rtuť ve vlasech: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,466$; $p < 0,001$).

Při porovnání hodnot mezi matkami a jejich dětmi byl nalezen statisticky významný vztah, který ukazuje, že s rostoucí hodnotou rtuti u matky roste hodnota i u jejího dítěte. Statistickou významnost ukazují hodnoty Spearmanova koeficientu a hladiny významnosti p , které jsou uvedené pod grafem (Graf 6).

Žádná z naměřených hodnot u matek ani dětí nepřesáhla limitní hodnoty stanovené pro rtuť.

Zdrav. limit: 5 µg/g vlasů (SRN);

(http://www.umweltdaten.de/gesundheit-e/monitor/HG-MONO_engl.pdf)

doporučení WHO: 2,3 µg/g vlasů

(<http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>)

5.2.2. Kadmium v moči

Tabulka 9: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kadmia v moči u matky a u dítěte v µg/l.

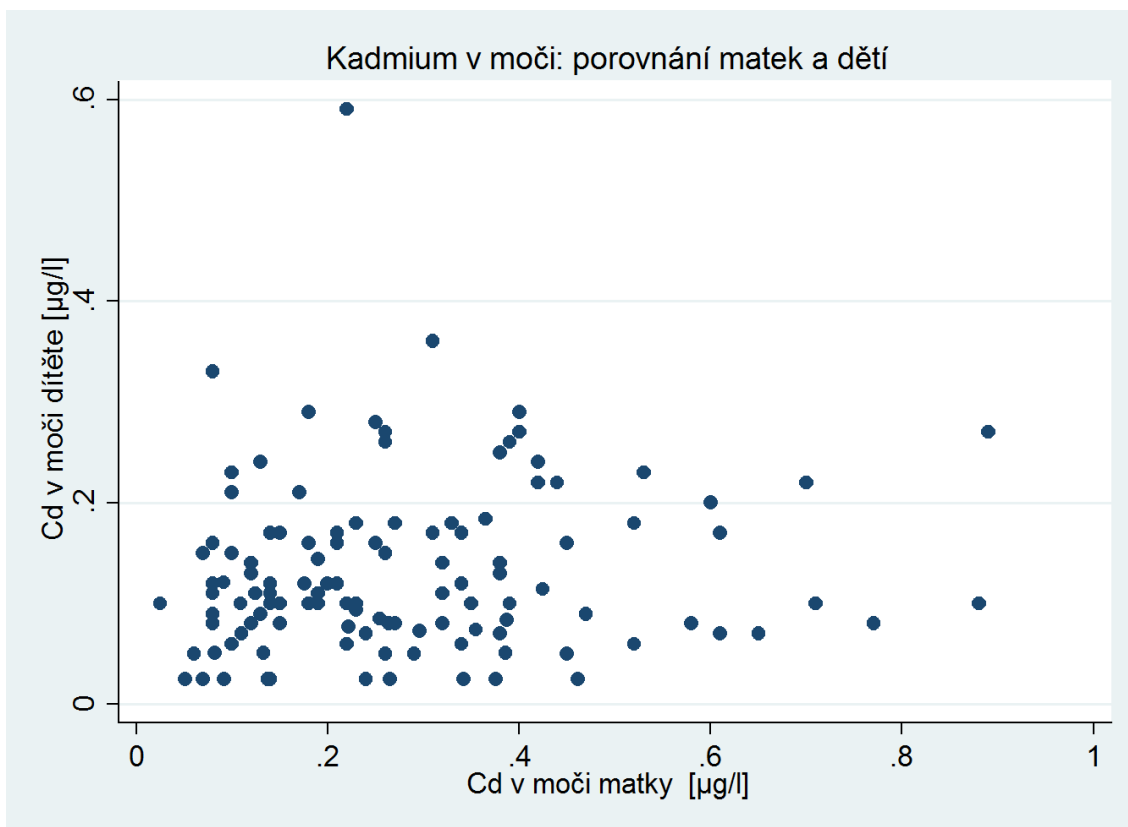
	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	99,1	0,23	0,20 - 0,26	0,03	0,24	0,66	0,89
dítě	120	91,7	0,11	0,10 - 0,12	0,03	0,11	0,25	0,59

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil

Tabulka 10: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot Kadmia v moči u matky a u dítěte v µg/g kreatininu.

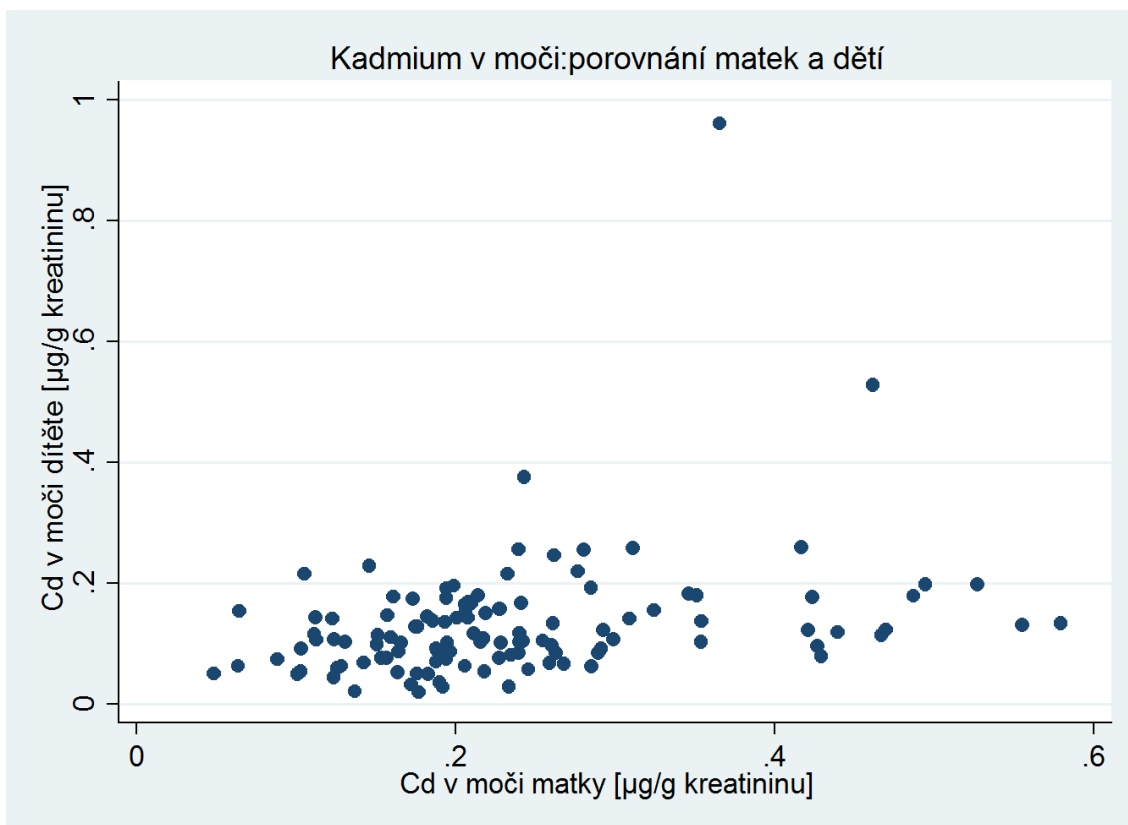
	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	99,1	0,21	0,20 - 0,23	0,05	0,21	0,47	0,58
dítě	120	91,7	0,11	0,10 - 0,12	0,02	0,12	0,26	0,96

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil



Graf 7: Kadmium v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,112$; $p = 0,228$).

Při porovnání hodnot kadmia v moči matky a v moči dítěte v $\mu\text{g/l}$ nebyl prokázán žádný statisticky významný vztah, jak ukazují hodnoty Spearmanova koeficientu a hladiny významnosti p uvedené pod grafem (Graf 7). Obdobně je tomu při přepočtení hodnot na $\mu\text{g/g}$ kreatininu jak ukazuje Graf 8.



Graf 8: Kadminum v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,371$; $p < 0,001$).

Žádná z naměřených hodnot nepřekročila výrazně hladinu hodnot HBM I, s výjimkou jednoho chlapce z oblasti Liberecka. Jeho hodnota byla 0,59 µg/l a hodnota jeho matky byla 0,22 µg/l. Limitní hodnoty stanovené německou komisí pro biomonitoring:

pro matky 1,0 µg/l (HBM I) a 4,0 µg/l (HBM II)

pro děti 0,5 µg/l (HBM I) a 2 µg/l (HBM II)

(http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/tabelle-hbm-werte_2012.pdf)

5.2.3. Kotinin v moči

Tabulka 11: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kotininu v moči u matky a u dítěte v µg/l.

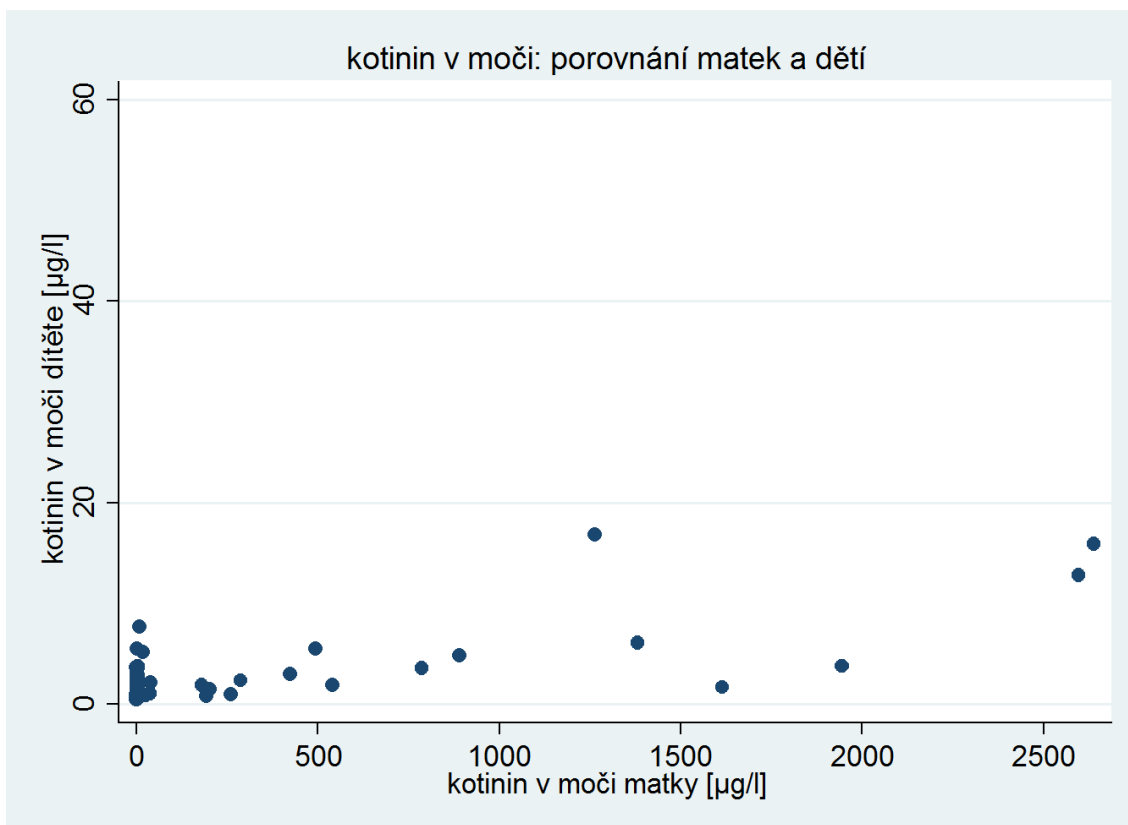
	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	100,0	3,8	2,5 - 5,7	0,5	1,7	1275,6	2637,7
dítě	120	100,0	1,6	1,4 - 1,8	0,5	1,5	6,1	53,7

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil

Tabulka 12: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kotininu v moči u matky a u dítěte v µg/g kreatininu.

	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	100,0	3,6	2,4 - 5,3	0,3	1,7	1148,3	3479,5
dítě	120	100,0	1,6	1,4 - 1,9	0,3	1,5	8,1	47,4

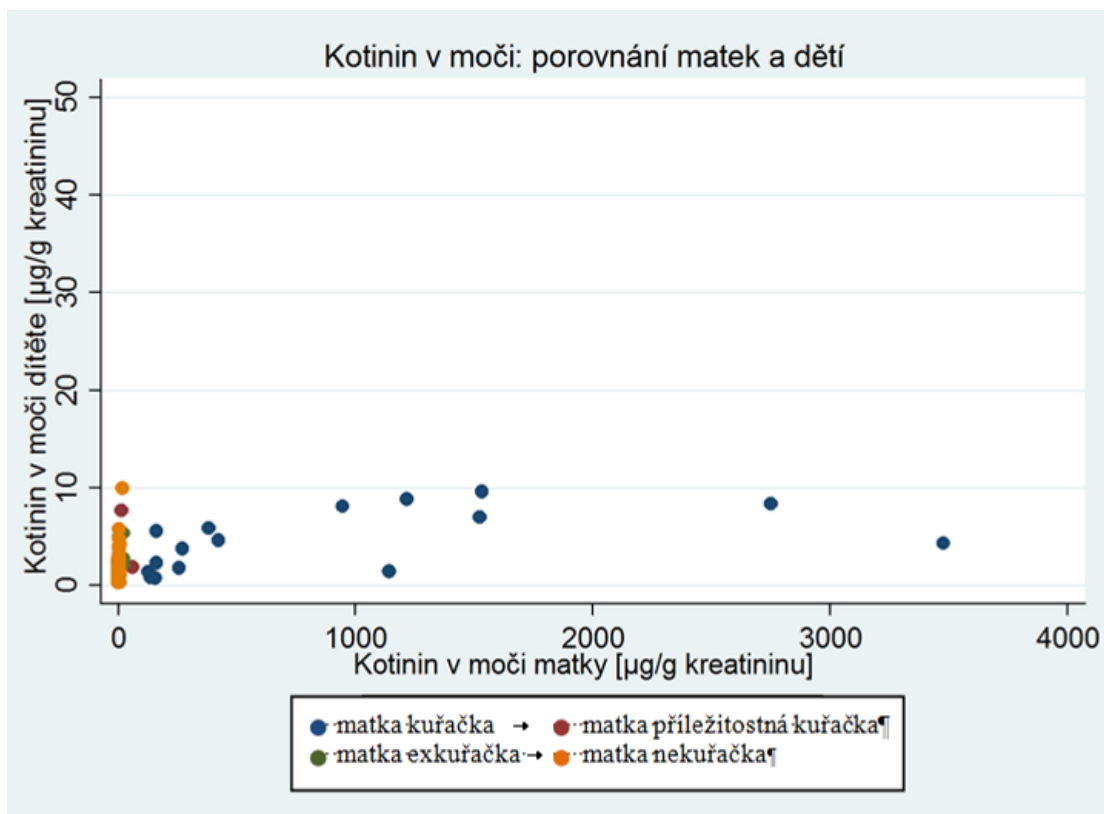
N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil



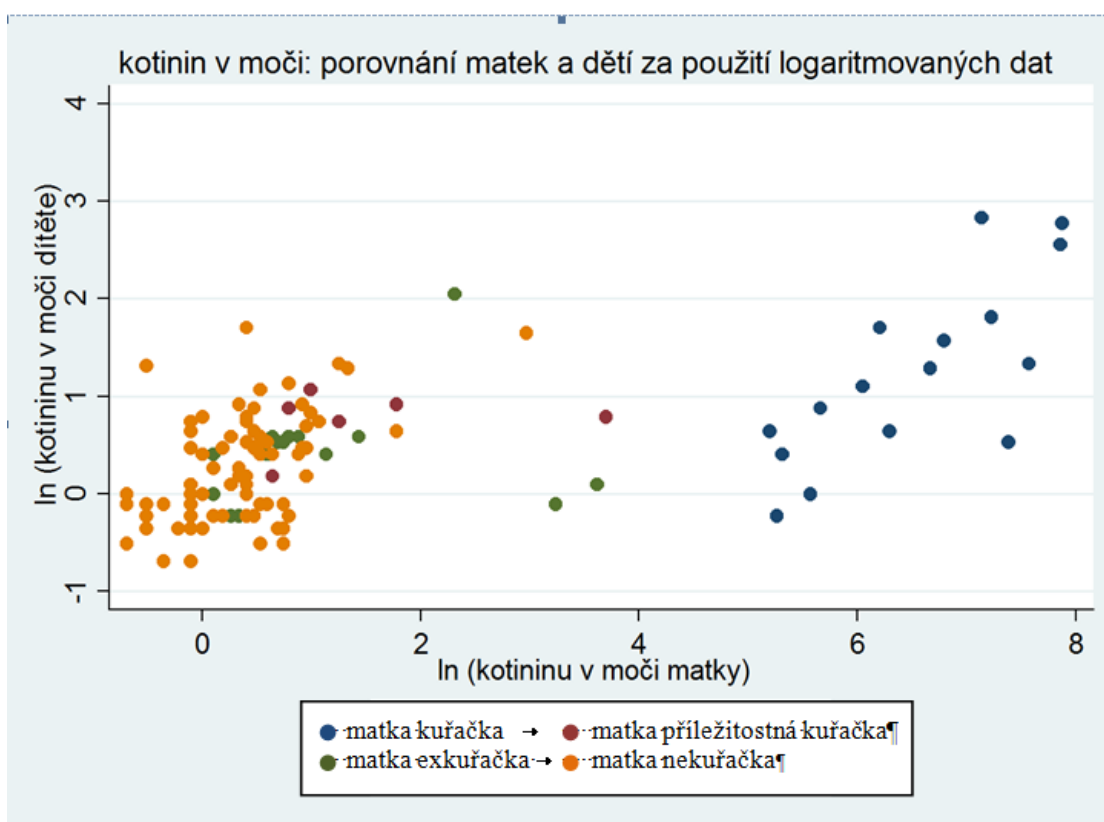
Graf 9: Kotlinin v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,565$; $p < 0,001$).

Při porovnání naměřených hodnot kotininu v moči mezi matkou a dítětem byla zjištěna statistická významnost, jak ukazují hodnoty Spearmanova koeficientu a hladiny významnosti uvedené pod grafem (Graf 9). Děti matek, které nekouří, nejsou ani vystavovány tabákovému kouři. Děti matek, které kouří, mají sice zvýšené hodnoty kotininu, ale ne statisticky významně. Lze tedy předpokládat, že matka kouří v jiné místnosti, než ve které pobývá dítě. Druhý Graf 10 ukazuje závislost hodnot při přepočítání na $\mu\text{g/g}$ kreatininu a dále jsou v něm zvýrazněny matky, které kouří (modře) a mají vysoké hladiny kotininu v moči. Matky, které nekouří (oranžově), které jsou exkuřačky (zeleně) a které kouří příležitostně (červeně) mají nízké hladiny kotininu.

Graf 11, kde byla použita logaritmovaná data, velmi dobře odděluje skupinu matek, které kouří, od matek nekuřaček. Hodnoty příležitostných kuřaček a ex-kuřaček jsou v tomto souboru velmi variabilní i s ohledem na nízkou četnost v těchto kategoriích.



Graf 10: Kotinin v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,543$; $p < 0,001$).



Graf 11: Kotinin v moči: porovnání matek a dětí, logaritmizovaná data (Spearman $r = 0,565$; $p < 0,001$).

V současné době nejsou pro kotinin k dispozici žádné limitní hodnoty (např. HBM I nebo HBM II). U jedinců, kteří nekouří, jsou hodnoty kotininu pod 50 µg/l. Tato hodnota představuje hranici mezi kuřáky (popřípadě jedince, kteří jsou vystaveni vysokým dávkám ETS) a nekuřáky.

Pouze jeden chlapec měl hodnoty vyšší a to konkrétně 53 µg/l. Matka tohoto chlapce vykouří 20 cigaret denně, rozloha jejich bytu je 26 m². Dítě je tedy pravděpodobně intenzivně vystaveno tabákovému kouři každý den. V grafech (Graf 9, Graf 10 a

Graf 11) není jeho hodnota uvedena. Vzorek moči jeho matky nesplňoval kritérium na množství kreatininu, a tudíž její hodnoty nejsou dále používány ve výpočtech.

5.2.4. Součet metabolitů ftalátu DEHP (5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP)

Jedná se o metabolity DEHP, na který je v současné době upřena pozornost. Jeho používání je omezováno či zakazováno v různých výrobcích. Pro sumu těchto metabolitů jsou stanoveny zdravotně významné limitní hodnoty HBM I a HBM II.

Tabulka 13: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot suma 5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP v moči u matky a u dítěte v µg/l.

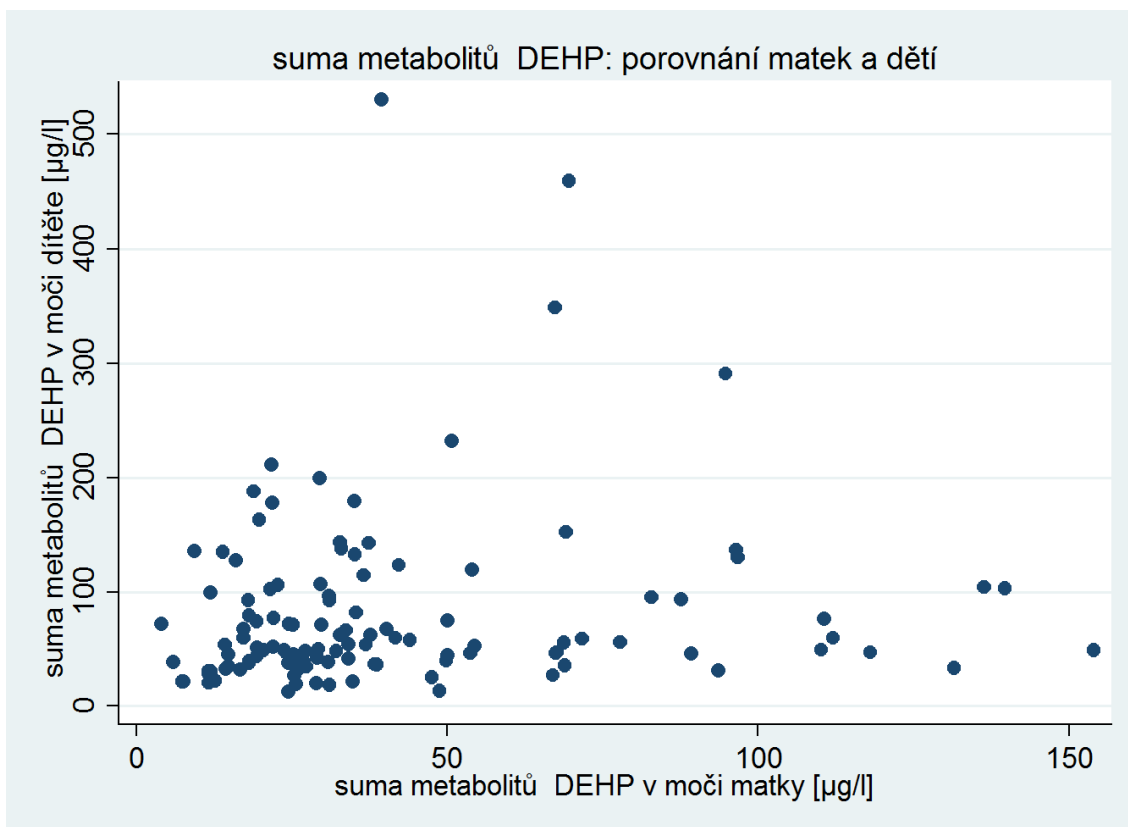
	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	100,0	32,156	28,18 - 36,69	4,1	30,94	112,62	153,93
dítě	120	100,0	61,88	54,32 - 70,50	12,52	54,63	210,44	530,63

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil

Tabulka 14: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot suma 5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP v moči u matky a u dítěte v µg/g kreatininu.

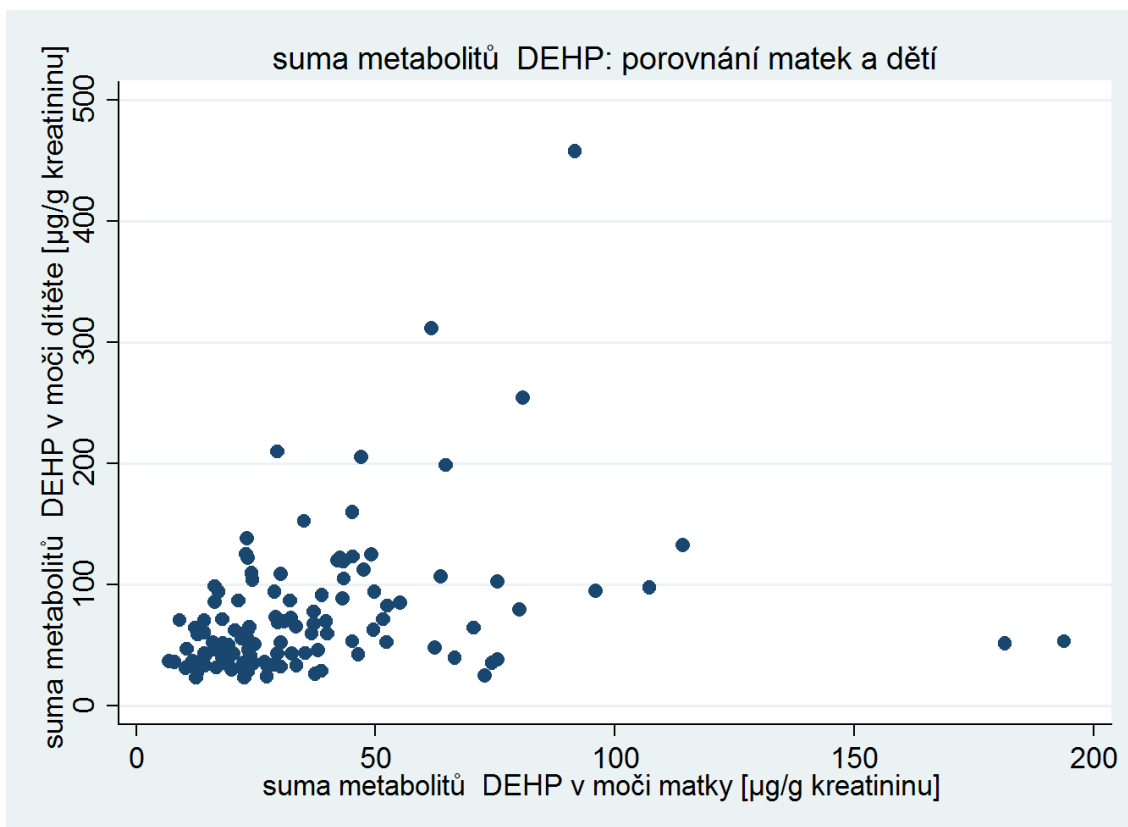
	N	% > LOQ	GM	95% CI pro GM	min.	P50	P95	max.
matka	117	100,0	30,24	26,92 - 33,98	6,85	29,43	92,17	193,82
dítě	120	100,0	63,07	56,79 - 70,05	23,05	60,14	196,77	457,05

N - celkový počet; % > LOQ - procenta participantů s hodnotou vyšší než LOQ; GM - geometrický průměr; 95% interval spolehlivosti (konfidenční interval) pro GM; min. - minimum; max. - maximum; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. Percentil



Graf 12: Suma metabolitů DEHP: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,218$; $p = 0,018$).

Při porovnání hodnot součtu dvou metabolitů ftalátů (5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP) v moči matky a v moči dítěte v $\mu\text{g/l}$ nebyla zjištěna žádná závislost, i když skutečná hladina významnosti (p hodnota) je zde nižší než zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$. Pro interpretaci dat je v tomto případě důležitý Spearmanův koeficient, který je nízký. Nebyl tedy prokázán statisticky významný vztah mezi hodnotami matky a jejího dítěte. Obdobně je tomu při přepočtení hodnot na $\mu\text{g/g}$ kreatininu jak ukazuje Graf 12 a Graf 13.



Graf 13: Suma metabolitů DEHP: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,392$; $p < 0,001$).

Významná hladina součtu 5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP 500 $\mu\text{g/l}$ byla překročena pouze u jednoho dítěte, chlapce z venkovské oblasti. Jeho hodnota byla 530 $\mu\text{g/l}$. Důvod zvýšené hodnoty nebyl zjištěn. Hodnota u jeho matky byla 39,54 $\mu\text{g/l}$. Limitní hodnoty stanovené německou komisí pro biomonitoring ve výši 300 $\mu\text{g/l}$ pro matku a 500 $\mu\text{g/l}$ pro dítě (http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/tabelle-hbm-werte_2012.pdf).

5.3. Vztah naměřených hodnot ke zvoleným parametrům

V této části diplomové práce byla k výpočtům použita lineární regrese. Požadavkem pro toto statistické vyhodnocení je normalita rozložení dat. Proto, aby byla tato podmínka zachována, byla použita zlogaritmovaná data. Jednotlivé možné vztahy v celém souboru dat, byly nejdříve samostatně prověřeny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Vztahy, které vyšly statisticky významné, byly zahrnuty do mnohonásobné lineární regrese. Dále byly připojeny zvolené „povinné“ proměnné jako je věk daného jedince, lokalita či pohlaví u dětí.

Jednoduchá lineární regrese zkoumá vztah mezi dvěma proměnnými a zároveň dokáže říci jak velký vliv má nezávisle proměnná X na závisle proměnnou Y a dále jakou konkrétní hodnotu bude mít závisle proměnná Y , když budeme vědět jakou hodnotu má nezávisle proměnná X . Dokáže tedy z hodnot nezávisle proměnné predikovat hodnoty závisle proměnné.

$$Y = a + bX$$

Mnohonásobná lineární regrese umožňuje zkoumat komplexnější data s více nezávislými proměnnými. Vzorec pro výpočet je podobný jako v případě jednoduché lineární regrese.

$$Y = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3$$

Kde Y je závisle proměnná, jejíž hodnoty jsou predikovány, a je konstanta, hodnoty b_1 , b_2 , b_3 , jsou regresní koeficienty a X_1 , X_2 , X_3 jsou nezávisle proměnné hodnoty. Cíle mnohonásobné regrese jsou stejné jako u jednoduché lineární regrese. Především odhadnout vliv každé z nezávisle proměnných X na závisle proměnnou Y . Sílu tohoto vlivu ukazují regresní koeficienty b . Vliv každé nezávisle proměnné je odhadován tak, že je kontrolováno působení ostatních nezávisle proměnných, které vstupují do modelu.

V případě spojitých proměnných nám regresní koeficient udává, o kolik se změní (zvýší/sníží) hodnota sledované proměnné, zvýšené o jednotku. V případě kategoriálních proměnných nám regresní koeficient pro každou kategorii proměnné ukazuje změnu (zvýšení/snížení) v porovnání s referenční kategorií.

Ke každému regresnímu modelu je uveden koeficient determinace (R^2) a počet jedinců (N).

Konstanta obsahuje zvolené (referenční) kategorie, ke kterým jsou vztahovány ostatní sledované kategorie uvedené v tabulce.

5.4. Rtut'

Tabulka 15: Model lineární regrese pro závislost hladiny rtuti ve vlasech dítěte na dalších vybraných parametrech. ($N = 119$; $R^2 = 0,26$).

Sledované parametry	Regresní koeficient b	p hodnota	[95% konfidenční interval]
Konstanta*	-2,422	< 0,001	(-2,895; -1,948)
7 let	-0,565	0,015	(-1,018; -0,113)
8 let	-0,656	0,005	(-1,109; -0,202)
9 let	-0,460	0,054	(-0,930; 0,009)
10 let	-0,241	0,305	(-0,705; 0,223)
11 let	-0,397	0,074	(-0,834; 0,039)
Dívky	0,108	0,422	(-0,158; 0,374)
Lokalita R	-0,162	0,228	(-0,427; 0,103)
Amalgám ANO	0,339	0,025	(0,043; 0,634)
<i>Konzumace ryb</i>			
Denně	0,799	0,295	(-0,705; 2,304)
Několikrát/týden	1,015	0,002	(0,383; 1,647)
1/týden	0,767	0,001	(0,325; 1,209)
2-3/měsíc	0,395	0,044	(0,011; 0,779)
1/měsíc	0,226	0,317	(-0,219; 0,670)

*referenční kategorie: 6 let; chlapci; lokalita U; amalgámové výplně NE; konzumace ryb NIKDY;

Regresní analýzou bylo zjištěno (Tabulka 15), že děti ve věku 7 ($p = 0,015$) a 8 ($p = 0,005$) let mají statisticky významně nižší naměřené hodnoty u rtuti než děti ve věku 6 let, u starších dětí (9-11) již tento rozdíl nebyl statisticky významný. Dále byl testován vliv věku (celkem) na hladinu rtuti ve vlasech dětí; tato analýza již nepotvrdila statisticky významný vliv věku ($p = 0,063$). Dále bylo potvrzeno, že děti, které mají amalgámové zubní výplně, mají statisticky významně vyšší hladinu rtuti ve vlasech ($p = 0,025$) než děti, které amalgámové zubní výplně nemají. Dalším známým zdrojem expozice rtuti je konzumace ryb. Regresí bylo zjištěno, že děti, které častěji konzumují ryby, mají vyšší

hladiny rtuti ve vlasech než děti, které ryby nejedí (referenční kategorie). Test celkového příspěvku konzumace ryb se ukázal jako statisticky významný ($p = 0,004$).

Tabulka 16: Model lineární regrese pro závislost hladiny rtuti ve vlasech matky na dalších vybraných parametrech. ($N = 120$; $R^2 = 0,28$).

Sledované parametry	Regresní koeficient b	p hodnota	[95% konfidenční interval]
Konstanta*	-2,732	< 0,001	(-4,021; -1,443)
Věk matky	0,020	0,235	(-0,013; 0,052)
<i>Vzdělání matky</i>			
Pomaturitní - doktorské	-0,225	0,075	(-0,474; 0,023)
Lokalita R	-0,307	0,018	(-0,561; -0,053)
<i>Konzumace ryb</i>			
Několikrát/týden	0,792	0,002	(0,308; 1,276)
1/týden	0,520	0,017	(0,094; 0,946)
2-3/měsíc	0,285	0,166	(-0,120; 0,691)
1/měsíc	0,313	0,173	(-0,140; 0,765)

*referenční kategorie: vzdělání matky – základní až střední; lokalita U; konzumace ryb NIKDY

Na základě výsledků lineární regrese bylo zjištěno (Tabulka 16), že hladina rtuti ve vlasech u matek se lišila v jednotlivých lokalitách. V oblasti Liberecka byla hladina rtuti statisticky významně nižší ($p = 0,018$) než v Praze. Dále byl potvrzen předpoklad, že matky konzumující ryby 1 za týden ($p = 0,002$) a 2 – 3 krát za měsíc ($p = 0,017$) mají statisticky významně vyšší hladiny rtuti ve vlasech než matky, které ryby konzumují méně často. Celkový příspěvek konzumace ryb v tomto modelu lineární regrese je statisticky významný ($p = 0,013$). Vliv vzdělání matky na hladiny rtuti ve vlasech zde nebyl statisticky prokázán, nicméně hodnota p se pohybuje na hranici statistické významnosti ($p = 0,075$) a lze tedy předpokládat, že má určitý vliv.

5.5. Kotinin

Tabulka 17: Model lineární regrese pro závislost hladiny kotininu v moči dítěte na dalších vybraných parametrech. ($N = 120$; $R^2 = 0,41$).

Sledované parametry	Regresní koeficient b	p hodnota	[95% konfidenční interval]
Konstanta*	0,258	0,110	(-0,060; 0,576)
7 let	-0,005	0,979	(-0,388; 0,378)
8 let	-0,213	0,262	(-0,587; 0,161)
9 let	-0,012	0,951	(-0,405; 0,380)
10 let	-0,311	0,124	(-0,709; 0,086)
11 let	0,015	0,934	(-0,361; 0,393)
Dívky	-0,012	0,920	(-0,239; 0,215)
Lokalita R	0,034	0,774	(-0,197; 0,264)
Vystavení ETS - ANO	0,975	< 0,001	(0,564; 1,386)
<i>Kouření matky</i>			
Ano denně	0,972	< 0,001	(0,623; 1,320)
Ano příležitostně	0,682	0,014	(0,139; 1,225)
Ne – exkuřák	0,041	0,805	(-0,284; 0,366)

*referenční kategorie: 6 let; chlapci; lokalita U; kouření matky NIKDY, vystavení dítěte ETS – NE

Lineární regresí bylo zjištěno (Tabulka 17), že na hladinu kotininu v moči dítěte nemá statisticky významný vliv věk dítěte, pohlaví ani lokalita, ve které se dítě zdržuje. Podle předpokladů má na hladinu kotininu v moči dítěte statisticky významný vliv pobyt dítěte v zakouřeném prostředí ($p < 0,001$) a kuřácké návyky jeho matky. Konkrétně pokud matka kouří ($p < 0,001$), pokud je matka příležitostný kuřák ($p = 0,014$), v případě exkuřáček se statisticky významný vliv na hladinu kotininu v moči dítěte nepotvrdil ($p = 0,805$). Tento model lineární regrese vysvětluje 41 % hladiny kotininu v moči dítěte.

Tabulka 18: Model lineární regrese pro závislost hladiny kotininu v moči matky na dalších vybraných parametrech. ($N = 117$; $R^2 = 0,86$).

Sledované parametry	Regresní koeficient b	p hodnota	[95% konfidenční interval]
Konstanta*	0,560	0,539	(-1,242; 2,363)
Věk matky	-0,016	0,479	(-0,062; 0,029)
<i>Vzdělání matky</i>			
Pomaturitní - doktorské	-0,099	0,600	(-0,471; 0,273)
Lokalita R	0,621	0,001	(0,255; 0,987)
Vystavení ETS - ANO	1,053	< 0,001	(0,558; 1,547)
<i>Kouření</i>			
Ano denně	4,970	< 0,001	(4,369; 5,570)
Ano příležitostně	1,611	< 0,001	(0,859; 2,362)
Ne – exkuřák	0,581	0,012	(0,132; 1,030)

*referenční kategorie: vzdělání matky – základní až střední; lokalita U; kouření NIKDY, vystavení ETS – NE;

Na základě lineární regrese (Tabulka 18) byl prokázán statisticky významný vliv lokality ($p = 0,001$) a vystavení tabákovému kouři ($p < 0,001$) na hladiny kotininu v moči matky. Dále byl prokázán statisticky významný vliv kouření jako celku ($p < 0,001$) i v jednotlivých kategoriích – pravidelní kuřáci ($p < 0,001$), příležitostní kuřáci ($p < 0,001$) a exkuřáci ($p = 0,012$). Tento model vysvětluje naměřené hodnoty kotininu z 86%.

Pro kadmium a metabolity ftalátů nebylo možné vytvořit model lineární regrese. Jednotlivé vzájemné vztahy biomarkerů a vybraných proměnných byly vyhodnoceny jako statisticky nevýznamné.

6. Diskuze

6.1. Diskuze k metodice

Spojené projekty COPHES/DEMOCOPHES přinesly mnoho nových poznatků v oblasti humánního biomonitoringu, které lze využít i v dalších podobných studiích.

Většina environmentálních polutantů, na které je v současné době upřena pozornost, je transportována na velké vzdálenosti, prostřednictvím nejen přírodních vlivů, ale i činností člověka, např. vlivem obchodu mezi jednotlivými státy i mezi kontinenty. Při využívání HBM na národní úrovni je tedy velmi obtížné zjistit jednoznačný zdroj expozice. Harmonizovaný přístup k HBM nabízí možnost zachycení expozice jedinců na velkém území a tím umožňuje snazší určení jednotlivých zdrojů expozice.

Přes významný přínos projektu je nutno si uvědomit, že se jedná o pilotní projekt, a proto jeho řešení bylo doprovázeno určitými problémy. Následující odstavce proto věnuji diskuzi nad problémy, které jsem zjistila v jednotlivých fázích obou částí projektu, a které je potřeba vyřešit, aby další využití poznatků bylo efektivnější a jednodušší.

Administrativa a papírové dokumenty

Oba spojené projekty byly zatíženy velkým množstvím dokumentů, u kterých dlouho trvalo, než byla stanovena finální verze v anglickém jazyce. To vedlo ke zpomalení práce v jednotlivých participujících státech, protože veškeré dokumenty bylo potřeba přeložit do příslušných národních jazyků. U dokumentů, které byly potřebné pro terénní práce, zvláště pak pro jednotlivé dotazníky, byly zapotřebí dva nezávislé překlady, aby se předešlo nejasnostem. Překlady tak musely odpovídat celoevropským požadavkům a zároveň musely být formulovány tak, aby zněly správně a srozumitelně v českém jazyce.

Příliš velké množství papírových dokumentů se objevilo i při samotných terénních pracích. Každá rodina, účastníci se studie, se setkala celkem se šesti dotazníky (náborový dotazník, základní dotazník, dotazník pro odběr moči a dotazník na odběr vlasů, poslední dva jmenované dotazníky byly vyplňovány zvlášť pro matku a zvlášť pro dítě) a dále s dalšími dokumenty (odpovědní karta, informovaný souhlas, leták s informacemi o sledovaných biomarkerech, zvací dopis, informační dopis). Příliš velké množství informací najednou mohlo mít za následek malou ochotu či neochotu se projektu zúčastnit. Proto musely být postupně vybírány a oslovovány další školy, aby se podařilo zajistit dostatečný počet respondentů. Z důvodu zvoleného způsobu náboru matek a jejich dětí

(prostřednictvím škol) není možné vypočítat přesnou hodnotu tzv. response rate, tedy hodnotu, která udává úspěšnost daného náboru. Druhou možností náboru bylo využití národního registru, nicméně v ČR je využití těchto informací a přístup k nim velmi omezený a zdoluhavý, proto byl zvolen způsob oslovení přes školy. Stejný přístup ostatně zvolila i většina dalších zúčastněných států. Ke zvýšení zájmu rodičů o podobné studie je potřeba omezit množství informací v papírové podobě, aby rodiče nebyli zahlceni. Bylo by potřeba umožnit rodičům více se informovat o projektu u konkrétních osob a poskytnout jim k tomu dostatečně dlouhé časové období. Oslovení rodiče měli pouze týden na to, aby se rozhodli, zda do studie vstoupí nebo ne. Dále je důležitá spolupráce ředitele školy, který může svým přístupem k projektu ovlivnit názor rodičů a zvýšit tak důvěru v podobné studie. Nedůvěra a obavy ze zneužití dat či biologického materiálu byly častým důvodem, proč se matky nechtěly studie zúčastnit.

Časová náročnost pro matku

Projekt byl pro matku i dítě časově náročný; znamenal nutnost dvou návštěv terénního pracovníka v domácnosti, popřípadě matky a dítěte v centru studie. Délka řízeného rozhovoru s matkou (vyplnění dotazníků a odběr vzorků) záležela na matce samotné, na tom, jak byla připravena a jak spolupracovala. Preferována byla návštěva v domácnosti před rozhovorem v centru studie. Návštěva v domácnosti umožnila terénnímu pracovníkovi zhodnotit okolí bydliště rodiny, pokud matka na tyto otázky v základním dotazníku nedokázala odpovědět.

Projekt rovněž nedovoľoval zaslání dotazníku rodičům předem. Tento postoj byl sice správný z hlediska nezkreslení odpovědí při spontánní reakci tázané osoby, na druhé straně však komplikoval získání odpovědí na otázky, na které matka nebyla připravena (viz dále).

Základní dotazník

Nejdůležitějším dokumentem ve studii byl základní dotazník. Některé otázky v něm uvedené opakovaně dělaly matkám problémy. Matky nedokázaly nebo nechtěly tyto otázky zodpovědět.

V oddíle „Bydlení“ matky nevěděly, jak starý je dům, ve kterém bydlí, jaká je užitná plocha nebo zda v okolí 50 metrů od domu jsou umístěny zmíněné provozovny (skládka kovového odpadu, spalovna atd.). Umístění provozoven doplnil sám terénní pracovník po ukončení pohovoru, pokud se pohovor odehrával v domácnosti rodiny. Pokud matka

odpovídala na otázky v centru studie, zůstaly tyto otázky nezodpovězeny. Užité plocha bytu je důležitým údajem při vyhodnocování vlivu tabákového kouře, proto byl tento údaj v případě, že matka nevěděla, vypočítán na místě. Dále bylo nutné zjistit, zda a kolik m² podlahové plochy nebo tapet z PVC je v bytě. Bylo tedy nutné matce vysvětlit rozdíl mezi podlahovou krytinou z PVC a lino. Lino je vyrobeno z přírodního materiálu a nemá tedy žádný vliv na zdravotní stav jedince. Naopak PVC podlahy uvolňují velké množství ftalátů, jejichž expozice byla předmětem studie.

Oddíl „Výživa“ zahrnoval průměrnou konzumaci vybraných potravin za poslední 4 týdny. Časový úsek (1 měsíc) byl příliš dlouhý a matky si nedokázaly přesně vzpomenout, jak často danou potravinu konzumovaly a jak často tyto potraviny konzumovalo jejich dítě. Pro podobné studie by bylo lepší s matkami spolupracovat průběžně po delší dobu, kdy by si matka mohla dělat poznámky. Získané údaje by byly přesnější a lépe by vysvětlovaly jednotlivé zdroje expozice.

Otázky týkající se kouření jsou důležité jak z pohledu zdravotního stavu, tak i z pohledu socioekonomického. Matky neměly problém na otázky odpovědět, nicméně kategorie „příležitostný kuřák“ zahrnovala jak matky, které téměř nekouří, tak matky, které kouří několikrát denně. Tato kategorie musí být lépe specifikována a omezena průměrným počtem cigaret za týden.

Oddíl „Způsob života“ zahrnoval velmi široké spektrum otázek. Matkám nečinil žádný problém vyplnit, jak často používají kosmetiku. Problémy byly spíše v odhadu stáří auta, které nejčastěji používají. V tomto případě by matkám pro lepší orientaci pomohly určené kategorie stáří auta místo volné odpovědi. Otázka, zda matky používají plastové rukavice podobné gumovým (ne latexové), činila problém jak tazatelům, tak samotným matkám. Určit rukavice, které jsou z plastu a nejsou latexové, je velmi obtížné a na mnohých obalech těchto rukavic (používaných např. při úklidu) není uvedeno, z jakého plastu jsou vyrobeny. Navíc většina rukavic je právě latexových; tyto pak nepředstavují riziko expozice ftalátům.

V případě, že matka nevěděla, kolik amalgámových plomb má sama nebo kolik jich má dítě, bylo nutné plomby spočítat. Tato otázka náležela k povinným otázkám dotazníku a nemohla být tedy vynechána.

Hračky z měkčeného plastu jsou ve většině případů určeny nižší věkové kategorii než dětem ve věku 6 – 11 let, které byly vybrány pro tuto studii. Je tedy obtížné říci, zda si

dítě hraje s těmito hračkami a jak často. Tato otázka připadá v úvahu v případě, že má sledované dítě mladšího sourozence, se kterým si hraje.

Poslední otázka dotazníku (výše příjmu) představovala jednu z mála otázek dotazníku, na kterou matky nechtěly odpovídat. Zjistit skutečný socioekonomický status rodiny je velmi obtížné a bohužel zatím nebyl nalezen jednotný způsob, jak k této problematice přistupovat. Morální smýšlení lidí v ČR zatím není připraveno na tuto otázku odpovědět bez jakýchkoliv problémů.

Statistické zpracování

Při statistickém zpracování byly shledány nedostatky v otázkách týkajících se rozdělení kategorií vzdělání matky. Tyto problémy vyplývaly i z různého způsobu hodnocení vzdělání v jednotlivých státech. V základním dotazníku nelze oddělit matky, které mají pouze střední vzdělání ukončené výučním listem a které mají již úplné střední vzdělání zakončené maturitou. Míra vzdělání souvisí se socioekonomickým statusem rodiny, s přístupem ke zdravému životnímu stylu a v neposlední řadě má souvislost s kouřením. Obecným předpokladem je, že s vyšším vzděláním klesá počet matek kuřáček. Maturita zde představuje zlomový bod, podle kterého lze data lépe vyhodnocovat.

Je tedy potřeba tyto kategorie upravit tak, aby bylo možné jedince rozdělit podle toho, zda mají střední školu ukončenou maturitou nebo ne.

Odběr vzorků

S odběrem vzorku moči neměly matky ani jejich děti žádný problém. V odběru vlasů byl terénní pracovník řádně proškolen v rámci školení s praktickým nácvikem samotného odběru.

S jedinci, kteří měli příliš krátké vlasy pro odběr a chtěli se zúčastnit studie, byl domluven termín odběru na pozdější dobu, až vlasy dorostou.

Vlasy byly odstříženy přímo u pokožky hlavy. V případě dlouhých vlasů nedochází k žádnému vizuálnímu poškození jedince či jeho účesu. Při praktickém nácviku během školení bylo zjištěno, že pokud se ale odebraný jedinec nechá hned ostříhat „na ježka“ jsou odběrová místa velmi viditelná. Proto byly matky (zejména chlapců) na tuto skutečnost upozorněny a zároveň jim bylo doporučeno, ať s ostříháním dítěte počkají cca dva týdny. Po této době jsou již odběrová místa dostatečně zarostlá.

Odeslání dopisu s výsledky matkám

Výsledky byly matkám odeslány doporučenou poštou na uvedené adresy. Osm dopisů nebylo doručeno a vrátilo se zpět na SZÚ. Tyto rodiny byly znovu osloveny emailem, zda chtějí výsledky zaslat znovu. Celkem se takto podařilo znovu odeslat čtyři dopisy. Ostatní matky na email nereagovaly nebo je bez přečtení smazaly.

Dopisy s výsledky byly odeslány cca jeden rok po odběrech biologického materiálu. Většina matek tak pravděpodobně mohla zapomenout, že by jim výsledky měly dorazit a více se o ně nezajímala. Při dalších podobných studiích by bylo potřeba zajistit rychlejší zpracování výsledků, aby se mohly matkám odeslat dříve.

Po celou dobu projektu měly mytky možnost obrátit se na vedení studie s jakým koliv problémem či otázkou. Žádná z matek tuto možnost nevyužila.

Komunikace v rámci projektů

Komunikace v rámci projektů probíhala na společných pracovních schůzkách (konferencích) a dále převážně pomocí e-mailové korespondence. Vzhledem k vysokému počtu jedinců zastupujících jednotlivé instituce byla komunikace obtížná. V závěru projektů byl velký problém se domluvit, komu náleží výsledky a komu náleží samotný postup. Chyběl tzv. publikační plán, který by přesně stanovoval pravidla pro publikace výsledků či zajistil možnost společné publikace v mimořádném čísle imaktovaného časopisu.

Uvolnění výsledků celoevropských

V této diplomové práci měly být mimo jiné uvedeny výsledky jednotlivých zapojených států v porovnání s evropským průměrem. Bohužel, kvůli komunikačním problémům a kvůli nejednotnosti názoru na publikování získaných dat nelze tyto výsledky předložit. V době odevzdání diplomové práce nebyly tyto náležitosti vyřešeny.

Medializace

Projekty COPHES a DEMOCOPHES nelze prezentovat odděleně. Oba projekty spolu úzce souvisí a týmy, které se na nich podílely, se velmi často prolínají. Výsledky projektu COPHES bez praktického ověření DEMOCOPHES by nebyly průkazné a naopak. Nicméně přes výše uvedené problémy je zbržděna i prezentace výsledků pro odbornou i laickou veřejnost, což může do budoucna způsobit nedůvěru v obdobné projekty.

Diskuze ke statistickému zpracování

Výsledky byly získány na základě dat z pilotní studie. Statistické zpracování těchto dat je obtížné, ale i přesto má význam pro zhodnocení vztahů mezi různými parametry. Vyhodnocením takto získaných dat lze upravit postup, počet dobrovolných dárců biologického materiálu a v neposlední řadě jednotlivé otázky v dotaznících pro použití v dalších podobných studiích.

Výsledky pilotní studie umožní získat přehled o sledovaných biomarkerech v rámci ČR.

Ve studii DEMOCOPHES byly analyzovány následující biomarkery: kadmium, kotinin a vybrané metabolity ftalátů. Tyto hodnoty jsou uváděny v $\mu\text{g/l}$ nebo v $\mu\text{g/g}$ kreatininu. Dále byla analyzována rtuť ve vlasech a data jsou uvedena v $\mu\text{g/g}$ vlasů.

6.2. Rtuť

Naměřené hodnoty rtuti v ČR nepřesáhly stanovenou hladinu významnosti (tj. 5 $\mu\text{g/g}$ podle HBM I nebo 2,3 $\mu\text{g/g}$ podle doporučení WHO) ani u matek ani u jejich dětí.

Výsledky získané ve studii DEMOCOPHES lze porovnat s předchozími studiemi, které probíhaly v rámci HBM v ČR. Do studie v roce 2008 byly zařazeny děti ve věku 8-10 let. Koncentrace rtuti ve vlasech těchto dětí byly: medián – 0,18 a P95 – 0,61 $\mu\text{g/g}$. V období 1996 – 2001 byly koncentrace rtuti v dětské populaci téměř stejné jako v roce 2008. Nejsou k dispozici žádná data o koncentraci rtuti ve vlasech pro celou dospělou populaci v ČR.

Z výsledků lineární regrese (kapitola 5.3) vyplývá, že konzumace ryb má statisticky významný vliv na hladiny rtuti jak u matek, tak u dětí. Čím více se konzumují ryby (zvláště dravé mořské) tím je hladina rtuti ve vlasech vyšší. Na základě monitoringu dietární expozice v ČR bylo zjištěno, že expozice methyl rtuti z ryb a mořských produktů byla v roce 2010 pouze 0,005 mg/kg tělesné hmotnosti/ za týden (2,1 % tolerované týdenní dávky). Celková expozice rtuti z ostatních potravinových zdrojů představuje 0,8 % tolerované týdenní dávky (www.szu.cz). V ČR je obecně velmi nízká konzumace ryb.

U dětí byla zjištěna statisticky významná závislost hladiny rtuti ve vlasech na přítomnosti amalgámových plomb, tímto problémem se zabývá studie (Al-Saleh 2013), která sleduje dětskou populaci. Výsledky Projektu DEMOCOPHES se tak shodují s touto studií.

Následující Tabulka 19 a Tabulka 20 shrnují konkrétní hodnoty rtuti ve vlasech v různých studiích jak pro dospělou populaci, tak pro dětskou populaci.

Tabulka 19: Rtuť ve vlasech dětí: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/g vlasu).

Studie	Populace	Věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	Děti	6-11 let	120	0,098	0,1	0,42	0,02	0,97
¹⁾ DEMOCOPHES Švýcarsko	Děti	6-11 let	120	0,08		0,54	0,01	0,95
ČR HBM 2008 (MZSO)	Děti	8-10 let	316	0,21	0,18	0,61	0,05	7,49
²⁾ CZ-HBM, period 1996-2001	Děti	8-10 let	2782	0,2	0,19	0,68	0,01	28,0
³⁾ NHANES USA 1999-2000	Děti	1-5 let	838	0,12	0,11	0,64		
⁴⁾ Španělsko	Děti	4 roky	130				0,19	5,63
⁵⁾ Polsko	Studenti	21-22 let	117		0,164		0,032	0,8
⁶⁾ Korea	Děti	1-186 měsíců	112	0,62	0,59	1,28§	0,12	3,46

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum; § – 90. percentil

- 1) DEMOCOPHES Švýcarsko: (24.4.2013)
<http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00238/07698/12056/index.html?lang=de#sprungmarke030>
- 2) (Beneš 2003)
- 3) (McDowell 2004)
- 4) (Salehi 2010)
- 5) (Chojnacká 2010)
- 6) (Kim 2008)

Tabulka 20: Rtuť ve vlasech dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/g vlasu).

Studie	Populace	věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	Matky	29-45 let	120	0,16	0,15	0,57	0,03	1,65
DEMOCOPHES Švýcarsko	Matky	do 45 let	120	0,16		0,69	0,01	1,33
⁷⁾ CZ - dospělí	Stomatologové	44 (prům. věk)	21		0,51	4,17	0,28	5,69
⁷⁾ CZ - dospělí	Dárci krve	44 (prům. věk)	29		0,33	1,0§	0,07	2,38
³⁾ NHANES USA 1999-2000	Ženy	16-49 let	1726	0,2	0,19	1,73		
⁶⁾ Korea	Matky	21-50 let	111	0,80	0,91	1,61§	0,2	2,28

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum; § P90 – 90. percentil

- 7) Wranová 2009

6.3. Kadmium

Naměřené hodnoty kadmia v ČR nepřesáhly stanovenou hladinu významnosti (tj. 1 µg/l u matek a 0,5 µg/l u dětí podle HBM I) ani u matek ani u jejich dětí. Hodnota 0,5 µg/l byla překročena pouze u jednoho dítěte (chlapce z oblasti Liberecka). Důvod zvýšené hladiny kadmia u tohoto chlapce není znám ani po detailní analýze naměřených hodnot v porovnání s informacemi získanými v dotazníku.

Naměřené hodnoty kadmia v rámci projektu DEMOCOPHES lze porovnat s výsledky studie HBM v ČR. Jsou k dispozici data dětí ve věku 8-10 let z roku 2008. Koncentrace kadmia v moči těchto dětí byly: medián – 0,23 µg/l a P95 – 0,6 µg/l a 0,21 µg/g kreatininu a 0,53 µg/g kreatininu. Pro dospělou populaci jsou k dispozici data z roku 2009, kdy medián byl 0,28 µg/l a 0,86 µg/l a 0,24 µg/g kreatininu a 0,60 µg/g kreatininu. Porovnáním dat získaných v projektu DEMOCOPHES a HBM v ČR v roce 2009 nebyly zjištěny žádné významné rozdíly.

Hlavním zdrojem expozice kadmiu jsou potraviny. Podle monitoringu dietární expozice, která probíhá v rámci MZSO byla populace v ČR v roce 2010 zatížena kadmiem 49 % tolerované týdenní dávky (2.5 µg/kg tělesné hmotnosti). Tyto hodnoty se nijak neliší od hodnot ostatních států.

Porovnání naměřených hodnot v DEMOCOPHES a získanými informacemi z dotazníků nebyly zjištěny žádné statisticky významné vztahy.

Následující

Tabulka 21 a Tabulka 22 shrnují konkrétní hodnoty kadmia v moči v různých studiích jak pro dospělou populaci, tak pro dětskou populaci.

Tabulka 21: Kadmium v moči dětské populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/l nebo v µg/g kreatininu*).

Studie	Populace	věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	děti	6-11 let	120	0,11	0,11	0,28	0,03	0,59
¹⁾ DEMOCOPHES Švýcarsko	děti	6-11 let	119	0,08		0,19	0,04	0,24
ČR HBM 2008 (MZSO)		8-10 let	312	0,29	0,3	0,9	0,1	2,7
⁸⁾ USA-NHANES * 2003/4	děti,	6-11 let		0,08	0,08	0,31		
⁹⁾ Německo, GerES IV*	děti	3-14 let	1734		0,08	0,22		
¹⁰⁾ Belgie*	chlapci dívký	14-15 let	887 792		0,2 0,19	0,35 [§] 0,376 [§]		
¹⁰⁾ Španělsko, 2003/4 *	Děti v průmyslové oblasti	5-17 let	227 196	0,35 0,49	0,47 0,59	1,19 1,18		26,4 1,51

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum; § P90 – 90. percentil;

- 8) CDC 2009
9) Schulz 2009
10) Dhooze 2010
11) Aguilera 2010

Tabulka 22: Kadmium v moči dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/l nebo v µg/g kreatininu*).

Studie	Populace	věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	Matky	29-45 let	120	0,22	0,23	0,63	0,03	0,89
¹⁾ DEMOCOPHES Švýcarsko	Matky	do 45 let	117	0,19		0,59	0,04	0,91
ČR-HBM 2009 (MZSO)	Dárci krve		372	0,24	0,28	0,86	0,01	2,37
¹²⁾ CZ-HBM 2002/03*	Dárci krve	18-58 let	657	0,29	0,31	1,29		
⁸⁾ USA-NHANES*	ženy, 2003/04			0,22	0,21	1,2		
¹³⁾ Německo, GerES III, *	dospělí	18-69 let	4740		0,22	0,96		
¹⁴⁾ Korea (KORSEP 2008)*	dospělí		4702	0,65	0,71	3,11		

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum

- 12) Batářiiová 2006
13) Wilhelm 2004
14) Becker 2003

6.4. Kotinin

Kotinin představuje vhodný biomarker pro sledování expozice tabákovému kouří ať už se jedná o aktivní kouření nebo pasivní kouření. Hranice koncentrace kotininu, která odděluje aktivní kuřáky od pasivního kouření je 50 µg/l moči. Výsledky studie DEMOCOPHES ukazují rozdíl v koncentracích kotininu v moči mezi jedinci, kteří kouří a mezi jedinci, kteří jsou vystaveni ETS.

Podle informací získaných ze základního dotazníku, žádné z dětí nekouří. Nicméně hranice 50 µg/l byla u jednoho dítěte (chlapce z oblasti Liberecka) překročena. Po důkladném zpracování dat této rodiny, bylo zjištěno, že chlapec žije s matkou, která je silným kuřákem a rozloha bytu, ve kterém žijí je pouhých 28m². Z těchto informací, lze vyvodit, že chlapec je každý den vystaven vysokým dávkám ETS. Nelze však s úplnou jistotou říci, zda také nekouří.

Lineární regresí byl zjištěn statisticky významný vliv lokality na hladinu kotininu v moči matky. V jednotlivých lokalitách bylo odlišné zastoupení kuřáků. Data neumožňují jednoznačně určit, z jakého důvodu je v oblasti Liberecka vyšší počet kuřáků. Obecně klesají hladiny kotininu s vyšším vzděláním v rodině.

V současné době nejsou k dispozici vhodná data k porovnání hladin kotininu v moči dospělé populace ani dětské populace. Na základě poslední zprávy týkající se prevalence kouření a kuřáckých návyků (www.szuz.cz) bylo zjištěno, že česká populace je velmi tolerantní ke kouření a prevalence kouření se nijak významně neliší za posledních několik let. V roce 2011 kouřilo více než jednu cigaretu denně 24,2 % české populace. Ve vztahu k věku bylo nejvíce kuřáků v kategorii 25 – 34 let. Kritickou periodou pro začátek kouření je 14 – 15 let. Za období 1997 – 2011 nebyl zjištěn ani pozitivní ani negativní trend v kuřáckých návycích. Přibližně 36,3 % populace je vystavena ETS.

Následující

Tabulka 23 a Tabulka 24 shrnují konkrétní hodnoty kadmia v moči v různých studiích jak pro dospělou populaci, tak pro dětskou populaci.

Tabulka 23: Kotinin v moči dětské populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/l).

Studie	Populace	Věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	děti	6-11 let	120	1,58	1,54	5,81	0,51	53,71
¹⁵⁾ GerES IV, 2003-2006 Germany	děti Σ	6-14 let	580					
	Nekuřáci			2,1				
	kuřáci			269				
¹⁶⁾ Duisburg 2007 - 2009	děti	6-8 let	104		5,4 (prům.)			
ČR-HBM (EHMS) 2008	děti	8-10 let	120	1,19	0,98	4,51	0,20	59,03

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum

15) Conrad 2010

16) Kasper-Sonnenberg 2012

Tabulka 24: Kotinin v moči dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v µg/l).

Studie	Populace	Věk	N	GM	P50	P95	min	max
DEMOCOPHES CZ	Matky	29 - 45 let	120	3,93	1,70	1 322	0,49	2 638
¹⁴⁾ GerES III, 1998 Německo	dospělí Σ	18 - 69 let	4739					
	Nekuřáci		2107	3,2				
	kuřáci		1609	854	1490	4370		6630
¹⁶⁾ Duisburg 2007 - 2009	matky	39,2±4,6	104		741 (prům.)			
ČR-HBM (EHMS) 2009	Dárci krve	20 - 55 let	372	34,00	30,00	85,00	7,00	91,00

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum

6.5. Ftaláty

Data získaná v rámci projektu DEMOCOPHES jsou prvními hodnotami, které jsou k dispozici pro ČR populaci. Celkem bylo analyzováno 8 metabolitů ftalátů (MEP, MBzP, MnBP, MEPH, 5-OH MEPH, 5-oxo MEPH, MMP, MCHP, MBZP). Hodnoty u metabolitů MMP a MCHP byly z velké části nižší než LOQ dané metody.

Porovnání výsledků s určeným zdravotně významným limitem pro sumu 5 OH-MEPH and 5-oxo-MEPH (tj. 300 µg/l pro matky a 500 µg/l pro děti ukázaly, že až na jedno dítě jsou všechny hodnoty pod touto hladinou významnosti. Hodnota tohoto dítěte (chlapce z oblasti Liberecka) činila 530 µg/l. Z dostupných informací nelze s jistotou určit příčinu tak vysoké koncentrace.

Pro sumu metabolitů fDEHP nebyly zjištěny žádné statisticky významné vztahy s informacemi uvedenými v dotaznících.

Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v následující Tabulka 25.

Tabulka 25: Metabolity ftalátů $\Sigma(5 \text{ OH MEPH} + 5 \text{ oxo MEPH})$ v moči: porovnání s literaturou. (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$).

Studie	Populace	Věk	N	GM	P50	P95	min	max
¹⁷⁾ Denmark	děti, dospělí		129		183	685	23	1 580.0

N – celkový počet; GM – geometrický průměr; P50 – 50. percentil (medián); P95 – 95. percentil; min – minimum; max – maximum

17) Frederiksen 2011

7. Závěr

Cílem diplomové práce byl popis a ověření nejnovějších metod používaných pro HBM, které byly tvořeny a odzkoušeny v rámci spojených projektů COPHES/DEMOCOPHES. Dále pak statistické vyhodnocení získaných dat v rámci ČR a tím poskytnout odpovědi na dílčí výzkumné otázky.

Na základě získaných informací a po jejich následném zpracování lze s jistotou říci, že stanovená hypotéza projektu (viz kapitola 2) byla potvrzena. Je tedy možné navrhnout takový postup, který je splnitelný pro více evropských států a získat tak spolehlivá a srovnatelná data, která umožňují mezinárodní vyhodnocení.

Podrobná analýza získaných dat umožnila odpovědi na stanovené výzkumné otázky. Odpovědi na tyto otázky ukazují směr, kterým by se mohla ubírat příprava dalších studií HBM jak na národní, tak na mezinárodní úrovni.

Otázka 1: Je statisticky významný rozdíl v naměřených hodnotách mezi jednotlivými lokalitami?

Statisticky významný rozdíl mezi lokalitami byl zjištěn pouze v případě rtuti ve vlasech a kotininu v moči u matek. U dětí nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl mezi lokalitami.

Otázka 2: Konzumují děti dané potraviny stejně často jako jejich matky?

Děti mají podobné stravovací návyky jako jejich matky.

Otázka 3: Je mezi naměřenými hodnotami matky a jejího dítěte statisticky významný vztah?

Statisticky významný vztah byl nalezen při porovnání hodnot rtuti ve vlasech u matky a u dítěte a následně při porovnání hodnot kotininu v moči u matky a u dítěte. V případě kadmia a metabolitů ftalátu DEHP nebyl prokázán statisticky významný vztah.

Otázka 4: Mají jedinci, kteří konzumují více ryb vyšší hladinu rtuti v organizmu?

Konzumace ryb má statisticky významný vliv na hladiny rtuti ve vlasech jak u dětí, tak u jejich matek.

Otázka 5: Mají děti sledované ve studii COPHES/DEMOCOPHES s amalgámovými zubními výplněmi vyšší hladiny rtuti než děti, které je nemají?

Po statistickém zpracování bylo zjištěno, že děti s amalgámovými výplněmi mají statisticky vyšší hladiny rtuti ve vlasech oproti dětem, které amalgámové zubní výplně nemají. U matek tento vztah prokázán nebyl.

Otázka 6: Je kotinin vhodným biomarkerem ke zjištění míry vystavení tabákovému kouři?

Kotinin se prokázal jako velmi vhodný biomarker expozice ETS. Jeho hodnoty úzce souvisí s kuřáckými návyky matek.

Otázka 7: Souvisí hladina kadmia ve sledovaném souboru matek s jejich věkem.

V tomto souboru nebyla nalezena statisticky významná souvislost kadmia s věkem matek.

Otázka 8: Jsou naměřené hodnoty součtu metabolitů DEHP nižší než stanovené zdravotně významné limity?

Veškeré hladiny sumy metabolitů DEHP jsou pod hranicí stanovených zdravotně významných limitů až na jednoho chlapce z venkovské oblasti, jehož hodnoty jsou mírně zvýšeny. Podrobnou analýzou získaných informací základního dotazníku nebyl zjištěn důvod zvýšení této hodnoty.

Spojené projekty COPHES/DEMOCOPHES přinesly velmi důležité výsledky. Mezi nové poznatky patří analýza metabolitů ftalátů, které byly v ČR stanovovány poprvé a představují tak základ pro další pokračování biomonitoringu a tvorbu časových trendů v oblasti sledování ftalátů. Dále byla získána data, která lze porovnávat s předchozími výzkumy HBM na národní i mezinárodní úrovni. Tato studie spojila dohromady velké množství vědců a odborníků s různými zkušenostmi v oblasti HBM a přispěla tak k možné harmonizaci postupů v rámci Evropy.

Omezení této studie nebylo velké, týkalo se především malého počtu sledovaných jedinců, které následně komplikovalo statistické vyhodnocení na národní úrovni. Počet jedinců byl předem stanoven na nejnižší možné hranici, která je potřebná pro vyhodnocení výsledků na evropské úrovni.

Z výsledků obou projektů byl vypracován abstrak (viz příloha 19), který byl přijat na konferenci s mezinárodní účastí: Globální problémy veřejného zdravotnictví 2013 (Global public health issues 2013) konanou ve dnech 15.5. a 16.5. 2013 v Ostravě.

Seznam obrázků, tabulek a grafů použitých v textu

Obrázky

<i>Obrázek 1: Schéma vstupu chemické látky do organismu, její biotransformace a vylučování.....</i>	<i>15</i>
<i>Obrázek 2: Schéma složek humánního biomonitoringu (Angerer 2007).....</i>	<i>17</i>
<i>Obrázek 3: Koloběh rtuti (A) a expozice rtutí z ryb (B) (Clarkson 2003).....</i>	<i>30</i>
<i>Obrázek 4: Schéma metabolismu kadmia v lidském organismu, jeho skladování a vylučování (Godt 2006). .</i>	<i>34</i>
<i>Obrázek 5: Chemická struktura nikotinu a kotininu (upraveno podle Haufrouid 1998).</i>	<i>35</i>
<i>Obrázek 6: Příklad kvantitativního schématu nikotinového metabolismu (Benowitz 1996).....</i>	<i>38</i>
<i>Obrázek 7: Ortho, meta a para forma benzendikarboxilové kyseliny (Fabjan 2006).</i>	<i>39</i>
<i>Obrázek 8: Nárůst onemocnění spojená s expozicí ftaláty (upraveno podle Sharpe 2004).....</i>	<i>40</i>
<i>Obrázek 9: Základní metabolická dráha ftalátů (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes Bundesgesundheitsbl 2011).</i>	<i>44</i>
<i>Obrázek 10: Příklad provizorního ID kódu (U = urban, R = rural).</i>	<i>48</i>
<i>Obrázek 12: Mapa oslovených základních škol Liberecka. (A) ZŠ Vratislavice nad Nisou, (B) ZŠ Hrádek nad Nisou, (C) ZŠ Český Dub, (D) ZŠ Harcov. (http://www.mapy.cz/).</i>	<i>49</i>
<i>Obrázek 11: Mapa oslovených pražských základních škol. (A) ZŠ Slovenská, (B) ZŠ Náměstí Jiřího z Lobkovic, (C) ZŠ U Roháčových kasáren. (http://www.mapy.cz/).</i>	<i>49</i>
<i>Obrázek 13: Příklad konečného ID kódu.</i>	<i>50</i>
<i>Obrázek 14: Postup odběru vlasů. (A) – Vybraný úzký pruh vlasů v zadní části hlavy; (B) – upevnění vybraného pramene vlasů lepicí páskou; (C) – odstřížení pramene vlasů; (D) – označení pramene vlasů šipkou ukazující ke kořenům (http://www.eu- hbm.info/cophes/07HairsamplingMartaEsteban2.pdf).</i>	<i>54</i>
<i>Obrázek 15: Schéma postupu druhé návštěvy v rodině.</i>	<i>57</i>

Tabulky

<i>Tabulka 1: Definice hodnot HBM I, HBM II a doporučení vztahující se k těmto hodnotám (upraveno podle Schulz 2007a, Černá 2010).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabulka 2: Požadované věkové rozložení a pohlaví dětí na jednu lokalitu.</i>	<i>47</i>
<i>Tabulka 3: Přehled jednotlivých analytických metod</i>	<i>58</i>
<i>Tabulka 4: Popisná statistika souboru matek – kreatinin v moči matek, rozdělení do jednotlivých kategorií.</i>	<i>61</i>
<i>Tabulka 5: Popisná statistika souboru matek – tělesná hmotnost, tělesná výška a BMI matek.</i>	<i>61</i>
<i>Tabulka 6: Popisná statistika souboru dětí – kreatinin v moči dětí, rozdělení do jednotlivých kategorií.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabulka 7: Popisná statistika souboru dětí – tělesná hmotnost, tělesná výška a BMI dětí.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabulka 8: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot rtuť ve vlasech u matky a u dítěte v $\mu\text{g/g}$. ...</i>	<i>66</i>
<i>Tabulka 9: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kadmia v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/l}$.</i>	<i>68</i>
<i>Tabulka 10: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot Kadmia v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/g}$ kreatininu.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabulka 11: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kotininu v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/l}$... </i>	<i>71</i>
<i>Tabulka 12: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot kotininu v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/g}$ kreatininu.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabulka 13: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot suma 5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/l}$.</i>	<i>74</i>
<i>Tabulka 14: Statistický popis naměřených laboratorních hodnot suma 5-OH-MEHP + 5oxo-MEHP v moči u matky a u dítěte v $\mu\text{g/g}$ kreatininu.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabulka 15: Model lineární regrese pro závislost hladiny rtuti ve vlasech dítěte na dalších vybraných parametrech. ($N = 119$; $R^2 = 0,26$).</i>	<i>78</i>
<i>Tabulka 16: Model lineární regrese pro závislost hladiny rtuti ve vlasech matky na dalších vybraných parametrech. ($N = 120$; $R^2 = 0,28$).</i>	<i>79</i>
<i>Tabulka 17: Model lineární regrese pro závislost hladiny kotininu v moči dítěte na dalších vybraných parametrech. ($N = 120$; $R^2 = 0,41$).</i>	<i>80</i>
<i>Tabulka 18: Model lineární regrese pro závislost hladiny kotininu v moči matky na dalších vybraných parametrech. ($N = 117$; $R^2 = 0,86$).</i>	<i>81</i>
<i>Tabulka 19: Rtuť ve vlasech dětí: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/g}$ vlasu).</i>	<i>88</i>
<i>Tabulka 20: Rtuť ve vlasech dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/g}$ vlasu).</i>	<i>88</i>
<i>Tabulka 21: Kadmium v moči dětské populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$ nebo v $\mu\text{g/g}$ kreatininu*).</i>	<i>91</i>
<i>Tabulka 22: Kadmium v moči dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$ nebo v $\mu\text{g/g}$ kreatininu*).</i>	<i>91</i>
<i>Tabulka 23: Kotinin v moči dětské populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$).</i>	<i>94</i>
<i>Tabulka 24: Kotinin v moči dospělé populace: porovnání s literaturou (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$).</i>	<i>94</i>
<i>Tabulka 25: Metabolity ftalátů $\Sigma(5\text{ OH MEHP} + 5\text{ oxo MEHP})$ v moči: porovnání s literaturou. (hodnoty jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$)</i>	<i>95</i>

Grafy

<i>Graf 1: Věkové rozložení matek ve sledovaném souboru.</i>	<i>60</i>
<i>Graf 2: Věkové rozložení matek v obou sledovaných lokalitách.....</i>	<i>60</i>
<i>Graf 3: Věkové rozložení dětí v obou sledovaných lokalitách.</i>	<i>62</i>
<i>Graf 4: Zastoupení chlapců a dívek ve sledovaném souboru.</i>	<i>63</i>
<i>Graf 5: Konzumace potravin – srovnání matek a dětí.</i>	<i>65</i>
<i>Graf 6: Rtuť ve vlasech: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,466$; $p < 0,001$).</i>	<i>67</i>
<i>Graf 7: Kadmium v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,112$; $p = 0,228$).</i>	<i>69</i>
<i>Graf 8: Kadminum v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,371$; $p < 0,001$).</i>	<i>70</i>
<i>Graf 9: Kotinin v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,565$; $p < 0,001$).</i>	<i>72</i>
<i>Graf 10: Kotinin v moči: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,543$; $p < 0,001$).</i>	<i>73</i>
<i>Graf 11: Kotinin v moči: porovnání matek a dětí, logaritmizovaná data.....</i>	<i>73</i>
<i>Graf 12: Suma metabolitů DEHP: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,218$; $p = 0,018$).</i>	<i>75</i>
<i>Graf 13: Suma metabolitů DEHP: porovnání matek a dětí (Spearman $r = 0,392$; $p < 0,001$).</i>	<i>76</i>

Seznam použité literatury

AGUILERA, Inmaculada, Antonio DAPONTE, Fernando GIL, Antonio F. HERNANDEZ, Patricia GODOY, Antonio PLA a Juan Luis RAMOS. Urinary levels of arsenic and heavy metals in children and adolescents living in the industrialised area of Ria of Huelva (SW Spain). *Environment International*. 2010, roč. 36, č. 6, s. 563-569. ISSN 01604120. DOI: 10.1016/j.envint.2010.04.012. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412010000644> .

AKINGBEMI, Benson T., Renshan GE, Gary R. KLINEFELTER, Barry R. ZIRKIN a Matthew P. HARDY. Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004, roč. 101, č. 3, 775–780.

ALBRO, Phillip W., Jean T. CORBETT, Joanna L. SCHROEDER, Sandra JORDAN a Hazel B. MATTHEWS. Pharmacokinetics, Interactions with Macromolecules and Species Differences in Metabolism of DEHP. *Environmental Health Perspectives*. 1982, roč. 45, s. 19-25.

AL-SALEH, Iman a Al anoud AL-SEDAIRI. Mercury (Hg) burden in children: The impact of dental amalgam. *Science of The Total Environment*. 2013, roč. 409, č. 16, s. 3003-3015. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.04.047. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969711004359> .

ANGERER, J. a J. GÜNDEL. Biomonitoring and occupational medicine: possibilities and limitation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 1996, roč. 32, č. 2, s. 199-206.

ANGERER, J. Strategic Biomonitoring Initiatives: Moving the Science Forward. *Toxicological Sciences*. 2006-06-01, roč. 93, č. 1, s. 3-10. ISSN 1096-6080. DOI: 10.1093/toxsci/kfl042. Dostupné z: <http://www.toxsci.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/toxsci/kfl042> .

ANGERER, Jürgen, Ulrich EWERS a Michael WILHELM. Human biomonitoring: State of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007, roč. 210, č. 3-4, s. 201-228. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.024. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907000338>.

AITIO, A. a J. JÄRVISALO. Biological Monitoring of Occupational Exposure to Toxic Chemicals: Collection, processing, and storage of specimens. *Pure and Applied Chemistry*. 1984, roč. 56, č. 4, s. 549-566.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Hair Analysis Panel Discussion: Exploring the State of the Science. Atlanta, GA; 2001. http://www.atsdr.cdc.gov/hac/hair_analysis/hairanalysis.pdf .

BARNOYA, J. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. *Circulation*. 2005, roč. 111, č. 20, s. 2684-2698. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215> .

BATÁRIOVÁ, A., V. SPĚVÁČKOVÁ, B. BENEŠ, M. ČEJCHANOVÁ, J. ŠMÍD a M. ČERNÁ. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2006, roč. 209, č. 4, s. 359-366. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2006.02.005. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463906000265> .

BATES, Michael N., Joshua W. HAMILTON, Judy S. LAKIND, Patricia LANGENBERG, Michael O'MALLEY a Wayne SNODGRASS. Workgroup Report: Biomonitoring Study Design, Interpretation, and Communication – Lessons Learned and Path Forward. *Environmental Health Perspectives*. 2005, roč. 113, č. 11, s. 1615-1621. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.8197. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.8197> .

BARBOSA, Fernando, José Eduardo TANUS-SANTOS, Raquel Fernanda GERLACH a Patrick J. PARSONS. A Critical Review of Biomarkers Used for Monitoring Human Exposure to Lead: Advantages, Limitations, and Future Needs. *Environmental Health Perspectives*. 2005, roč. 113, č. 12, s. 1669-1674. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.7917. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.7917> .

BARLOW, Susan, Robert J. KAVLOCK, Johana A. MOORE, Susan L. SCHANTZ, Daniel M. SHEEHAN, Dana L. SHUEY a Joseph M. LARY. Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: Developmental Toxicity of Endocrine Disruptors to Humans. *Teratology*. 1999, roč. 60, č. 6, s. 365-375.

BARR, Dana B., Manori J. SILVA, Kayoko KATO, John A. REIDY, Nicole A. MALEK, Donald HURTZ, Melissa SADOWSKI, Larry L. NEEDHAM a Antonia M. CALAFAT. Assessing Human Exposure to Phthalates Using Monoesters and Their Oxidized Metabolites as Biomarkers. *Environmental Health Perspectives*. 2003, roč. 111, č. 9, s. 1148-1151. DOI: 10.1289/ehp.6074.

BARR, Dana B., Lynn C. WILDER, Samuel P. CAUDILL, Amanda J. GONZALEZ, Lance L. NEEDHAM a James L. PIRKLE. Urinary Creatinine Concentrations in the U. S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environmental Health Perspectives*. 2004, roč. 113, č. 2, s. 192-200. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.7337. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.7337> .

BECKER, Kerstin, Christine SCHULZ, Susanne KAUS, Margarete SEIWERT a Bernd SEIFERT. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2003, roč. 206, č. 1. DOI: 10.1078/1438-4639-00188. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S143846390470187X> .

BECKER, Kerstin, Margarete SEIWERT, Jürgen ANGERER, Wolfgang HEGER, Holger M. KOCH, Regine NAGORKA, Elke ROBKA, Christoph SCHLÜTER, Bernd SEIFERT a Detlef ULLRICH. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2004, roč. 207, s. 409-417.

BENCKO, Vladimír. Use of human hair as a biomarker in the assessment of exposure to pollutants in occupational and environmental settings. *Toxicology*. 1995, roč. 101, 1-2, s. 29-39. ISSN 0300483x. DOI: 10.1016/0300-483X(95)03018-B. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0300483X9503018B> .

BENEŠ, B., J. SLADKÁ, V. SPĚVÁČKOVÁ a J. ŠMÍD. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the children population in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2003, roč. 11, č. 4, s. 184-186.

BENOWITZ, Neal L. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiologic Reviews*. 1996, roč. 18, č. 2, s. 188-204.

BENOWITZ, Neal L., Peyton Jacob III, Karen AHJEVYCH, Martin J. JARVIS, Sharon HALL, Jacques LEHOUEZEC, Anna HANSSON, Ed LICHTENSTEIN, Jack HENNINGFIELD, Janice TSOH, Richard D. HURT a Wayne VELICER. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine*. 2002-5-1, roč. 4, č. 2, s. 149-159. ISSN 1462-2203. DOI: 10.1080/14622200210123581. Dostupné z: <http://ntr.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1080/14622200210123581> .

BENOWITZ, N. L., K. M. DAINS, D. DEMPSEY, B. HERRERA, L. YU a P. JACOB. Urine nicotine metabolite concentrations in relation to plasma cotinine during low-level nicotine exposure. *Nicotine*. 2009, roč. 11, č. 8, s. 954-960. ISSN 1462-2203. DOI: 10.1093/ntr/ntp092. Dostupné z: <http://ntr.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ntr/ntp092> .

BLOUNT, Benjamin C., Manori J. SILVA, Samuel P. CAUDILL, Larry L. NEEDHAM, Jim L. PIRKLE, Eric J. SAMPSON, George W. LUCIER, Richard J. JACKSON a John W. BROCK. Levels of seven urinary phthalate metabolites in human reference population. *Environmental Health Perspectives*. 2000, roč. 108, č. 10, s. 979-982.

BLOUNT, Benjamin C., Liza VALENTIN-BLASINI, John D. OSTERLOH, Joshua P. MAULDIN a James L. PIRKLE. Perchlorate Exposure of the US Population, 2001-2002. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2006, roč. 17, č. 4, s. 400-407. ISSN 1559-0631. DOI: 10.1038/sj.jes.7500535. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.jes.7500535> .

BORNEHAG, Carl-Gustaf, Jan SUNDELL, Charles J. WESCHLER, Torben SIGSGAARD, Björn LUNDGREN, Mikael HASSELGREN a Linda HÄGERHED-ENGMAN. The Association between Asthma and Allergic Symptoms in Children and Phthalates in House Dust: A Nested Case-Control Study. *Environmental Health Perspectives*. 2004, roč. 112, č. 14, s. 1393-1397. DOI: 10.1289/ehp.7187.

CAMPBELL, Linda, D.G. DIXON a R.E. HECKY. A Review Of Mercury in Lake Victoria, East Africa: Implications for Human and Ecosystem Health. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2003, roč. 6, č. 4, s. 325-356. ISSN 1093-7404. DOI: 10.1080/10937400306474. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10937400306474> .

CALAFAT, Antonia M., Xiaoyun YE, Manori J. SILVA, Zsuzsanna KUKLENYIK a Larry L. NEEDHAM. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *International journal of andrology*. 2006, roč. 29, s. 166-171. ISSN 0105-6263. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00570.x.

CASALS-CASAS, Cristina a Béatrice DESVERGNE. Endocrine Disruptors: From Endocrine to Metabolic Disruption. *Annual Review of Physiology*. 2011-03-17, roč. 73, č. 1, s. 135-162. ISSN 0066-4278. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142200. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-012110-142200> .

CDC, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2009, 520 s. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/exposurereport> .

CLARKSON, Thomas W., Laszlo MAGOS a Gary J. MYERS. The Toxicology of Mercury: Current Exposures and Clinical Manifestations. *The New England Journal of Medicine*. 2003, roč. 349, č. 18, s. 1731-1737. Dostupné z: www.nejm.org .

CORONADO-GONZALEZ, J., L. DELRAZO, G. GARCIAVARGAS, F. SANMIGUELSALAZAR a J. ESCOBEDODELAPENA. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environmental Research*. 2007, roč. 104, č. 3, s. 383-389. DOI: 10.1016/j.envres.2007.03.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935107000746> .

CONRAD, A., Christine SCHULZ, Margarete SEIWERT, Kerstin BECKER, Detlef ULLRICH a Marike KOLOSSA-GEHRING. German Environmental Survey IV: Children's exposure to environmental tobacco smoke. *Toxicology Letters*. 2010, roč. 192, č. 1, s. 79-83. ISSN 03784274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.01.023. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427409000356> .

ČERNÁ, Milena, Věra SPĚVÁČKOVÁ, Andrea BATÁRIOVÁ, Jiří ŠMÍD, Mája ČEJCHANOVÁ, Dana OČADLÍKOVÁ, Hana BAVOROVÁ, Bohuslav BENEŠ a Růžena KUBÍNOVÁ. Human biomonitoring system in the Czech Republic: State of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007, roč. 210, 3-4, s. 495-499. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907000065> .

ČERNÁ, Milena, Andrea KRSKOVÁ, Mája ČEJCHANOVÁ a Věra SPĚVÁČKOVÁ. Human biomonitoring in the Czech Republic: An overview. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012, roč. 215, č. 2, s. 109-119. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.09.007. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463911001593> .

DHOOGE, Willem, Elly DEN HOND, Gudrun KOPPEN, Liesbeth BRUCKERS, Vera NELEN, Els VAN DE MIEROOP, Maaïke BILAU, Kim CROES, Willy BAEYENS a Greet SCHOETERS. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: Associations and doseâ€ response relationshipsâ€ . *Environment International*. 2010, roč. 36, č. 4, s. 330-337. ISSN 01604120. DOI: 10.1016/j.envint.2010.01.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412010000218> .

DÍEZ, Sergi, Paolo MONTUORI, Adele PAGANO, Pasquale SARNACCHIARO, Josep M. BAYONA a Maria TRIASSI. Hair mercury levels in an urban population from southern Italy: Fish consumption as a determinant of exposure. *Environment International*. 2008, roč. 34, č. 2, s. 162-167. ISSN 01604120. DOI: 10.1016/j.envint.2007.07.015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412007001432> .

DRUMMOND, L., E. M. GILLANDERS a H. K. WILSON. Plasma γ -hexachlorocyclohexane concentrations in forestry workers exposed to lindane. *British Journal of Industrial Medicine*. 1988, č. 45, s. 493-497.

DUTY, Susan M., Narendra P. SINGH, Manori J. SILVA, Dana B. BARR, John W. BROCK, Louise RYAN, Robert F. HERRICK, David C. CHRISTIANI a Russ HAUSER. The Relationship between Environmental Exposures to Phthalates and DNA Damage in Human Sperm Using the Neutral Comet Assay. *Environmental Health Perspectives*. 2003, roč. 111, č. 9, s. 1164-1169.

EDMUNDSON, Walter F., John E. DAVIES a Morris CRANMER. DDT and DDE in Blood and DDA in Urine of Men Exposed to 3 Percent DDT Aerosol. *Public Health Reports*. 1970, roč. 85, č. 5, 457-463.

ESTEBAN, Marta a Argelia CASTAÑO. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environment International*. 2009, roč. 35, č. 2, s. 438-449. ISSN 01604120. DOI: 10.1016/j.envint.2008.09.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412008001992> .

FABJAN, Evelin, Etje HULZEBOS, W. MENNES a A.H. PIERSMA. A Category Approach for Reproductive Effects of Phthalates. *Critical Reviews in Toxicology*. 2006, roč. 36, s. 695-726. ISSN 1040-8444 print / 1547-6898 online. DOI: 10.1080/10408440600894914.

FITZGERALD, E. F., S. A. HWANG, B. BUSH, K. COOK a P. WORSWICK. Fish Consumption and Breast Milk PCB Concentrations among Mohawk Women at Akwesasne. *American Journal of Epidemiology*. 1998, roč. 148, č. 2, s. 164-72.

FREIRE, Carmen, Rosa RAMOS, Maria-Jose LOPEZ-ESPINOSA, Sergi DíEZ, Jesús VIOQUE, Ferrán BALLESTER a Mariana-Fátima FERNÁNDEZ. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environmental Research*. 2010, roč. 110, č. 1, s. 96-104. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935109001959> .

FRIJTERS, Paul, Michael A. SHIELDS, Stephen WHEATLEY PRICE a Jenny WILLIAMS. Quantifying the cost of passive smoking on child health: evidence from children's cotinine samples. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2011, roč. 174, č. 1, s. 195-212. ISSN 09641998. DOI: 10.1111/j.1467-985X.2010.00666.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-985X.2010.00666.x> .

FREDERIKSEN, Hanne, Niels E. SKAKKEBAEK a Anna-Maria ANDERSSON. Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition*. 2007, roč. 51, č. 7, s. 899-911. ISSN 16134125. DOI: 10.1002/mnfr.200600243. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.200600243> .

FREDERIKSEN, Hanne, Lise AKSGLAEDE, Kaspar SORENSEN, Niels E. SKAKKEBAEK, Anders JUUL a Anna-Maria ANDERSSON. Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: Estimation of daily phthalate intake. *Environmental Research*. 2011, roč. 111, č. 5, s. 656-663. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2011.03.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935111000752> .

FU, Marcela, Esteve FERNÁNDEZ, José A. PASCUAL, Jose M. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, Antoni AGUDO, Albert MONCADA, Manel NEBOT a Josep M. BORRÀS. Stages of change, smoking characteristics, and cotinine concentrations in smokers: Setting priorities for smoking cessation. *Preventive Medicine*. 2011, roč. 52, č. 2, s. 139-145. ISSN 00917435. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.12.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009174351000486X> .

GARÇON, Guillaume, Bruno LELEU, Thierry MAREZ, Farid ZERIMECH, Jean-Marie HAGUENOER, Daniel FURON a Pirouz SHIRALI. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: Usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Science of The Total Environment*. 2007, roč. 377, č. 2-3, s. 165-172. ISSN 00489697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2007.02.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969707002161> .

GODT, Johannes, Franziska SCHEIDIG, Christian GROSSE-SIESTRUP, Vera ESCHE, Paul BRANDENBURG, Andrea REICH a David A. GRONEBERG. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2006, roč. 1, č. 22, s. 22-27. ISSN 17456673. DOI: 10.1186/1745-6673-1-22. Dostupné z: <http://www.occup-med.com/content/1/1/22> .

GÖEN, Thomas, Lorenz DOBLER, Jan KOSCHORRECK, Johannes MÜLLER, Gerhard Andreas WIESMÜLLER, Hans DREXLER a Marike KOLOSSA-GEHRING. Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany-Follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011, roč. 215, č. 1, s. 36-45. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.07.011. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463911001039> .

GREEN, Ronald, Russ HAUSER, Antonia M. CALAFAT, Jennifer WEUVE, Ted SCHETTLER, Steven RINGER, Kenneth HUTTNER a Howard HU. Use of Di(2-ethylhexyl) Phthalate-Containing Medical Products and Urinary Levels of Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Neonatal Intensive Care Unit Infants. *Environmental Health Perspectives*. 2005, roč. 113, č. 9, s. 1222-1225. DOI: 10.1289/ehp.7932.

GUIDOTTI, T.L., J. MCNAMARA a M.S. MOSES. The interpretation of trace element analysis in body fluids. *Indian Journal of Medical Research*. 2008, roč. 128, s. 524-532.

HAUFROID, Vincent a Dominique LISON. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1998, roč. 71, č. 3, s. 162-168. ISSN 0340-0131. DOI: 10.1007/s004200050266. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=article> .

HEINRICH-RAMM, R., R. WEGNER, A.H. GARDE a X. BAUR. Cotinine excretion (Tabacco smoke biomarker) of smokers and non-smokers: comparison of GC/MS and RIA results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2002, č. 205, s. 493 - 499.

HENSON, Michael C. a P. Jorge CHEDRESE. Endocrine Disruption by Cadmium, a Common Environmental Toxicant with Paradoxical Effects on Reproduction. *Experimental Biology and Medicine*. 2004, roč. 229, č. 5, s. 383-392.

HOLMES, P., K.A.F. JAMES a L.S. LEVY. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health?. *Science of The Total Environment*. 2009, roč. 408, č. 2, s. 171-182. ISSN 00489697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.09.043. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969709009061> .

HOTZ, P., J. P. BUCHET, A. BERNARD, D. LISON a R. LAUWERYS. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *The Lancet*. 1999, č. 354, s. 1508-1513. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)91145-5. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673699911455> .

HWANG, Sang-Hyun, Jong Hee HWANG, Jin Soo MOON, Do-Hoon LEE, V. BASTIAN, M. FERRIS, J. BERNERT, A. STOLFI a H. PATEL. Environmental tobacco smoke and children's health: a study from the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012, roč. 55, č. 2, s. 35-. ISSN 1738-1061. DOI: 10.3345/kjp.2012.55.2.35. Dostupné z: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3345/kjp.2012.55.2.35> .

CHANG, F. K., M. L. CHEN, S. F. CHENG, T. S. SHIH a I. F. MAO. Field protection effectiveness of chemical protective suits and gloves evaluated by biomonitoring: State of the art. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007, roč. 64, č. 11, s. 759-762. ISSN 1351-0711. DOI: 10.1136/oem.2006.029199. Dostupné z: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2006.029199> .

CHIEN, Ling-Chu, Chi-Sian GAO a Hsing-Hua LIN. Hair mercury concentration and fish consumption: Risk and perceptions of risk among women of childbearing age. *Environmental Research*. 2010, roč. 110, č. 1, s. 123-129. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2009.10.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001393510900190X> .

CHOJNACKA, Katarzyna, Agnieszka ZIELIŃSKA, Helena GĄSRECKA, Zbigniew DOBRZAŃSKI a Henryk GĄSRECKI. Reference values for hair minerals of Polish students. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2010, roč. 29, č. 3, s. 314-319. ISSN 13826689. DOI: 10.1016/j.etap.2010.03.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1382668910000566> .

IARC, Meeting of the IARC working group on beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment*. 1993, roč. 19, č. 5, s. 360-363. ISSN 0355-3140. DOI: 10.5271/sjweh.1461. Dostupné z: http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1461 .

JACOB III, Peyton, Lisa YU, Minjiang DUAN, Lita RAMOS, Olivia YTURRALDE a Neal L. BENOWITZ. Determination of the nicotine metabolites cotinine and trans-3'-hydroxycotinine in biologic fluids of smokers and non-smokers using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Biomarkers for tobacco smoke exposure and for phenotyping cytochrome P450 2A6 activity. *Journal of Chromatography B*. 2011, roč. 879, č. 3-4, s. 267-276. ISSN 15700232. DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.12.012. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570023210007671> .

JENSEN, Tina Kold, Philippe GRANDJEAN, Esben Budtz JØRGENSEN, Roberta F WHITE, Frodi DEBES a Pál WEIHE. Effects of breast feeding on neuropsychological development in a community with methylmercury exposure from seafood. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2005-01-26, roč. 15, č. 5, s. 423-430. ISSN 1053-4245. DOI: 10.1038/sj.jea.7500420. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.jea.7500420> .

JIN, Taiyi, Monica NORDBERG, Wolfgang FRECH, Xavier DUMONT, Alfred BERNARD, Ting-ting YE, Qinghu KONG, Zaijuan WANG, Pingjian LI, Nils G LUNDSTRÖM, Yadong LI a Gunnar F. NORDBERG. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (China Cad). *BioMetals*. 2002, roč. 15, č. 4, s. 397-410. ISSN 09660844. DOI: 10.1023/A:1020229923095. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1020229923095> .

JOAS, Reinhard, Ludwine CASTELEYN, Pierre BIOT, Marike KOLOSSA-GEHRING, Argelia CASTANO, Juergen ANGERER, Greet SCHOETERS, Ovnair SEPAI, Lisbeth E. KNUDSEN, Anke JOAS, Milena HORVAT a Louis BLOEMEN. Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012, roč. 215, č. 2, s. 172-175. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.08.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463911001428> .

JONES-BURTON, C., G. VESSAL, J. BROWN, T. C. DOWLING a J. C. FINK. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007, roč. 22, č. 7, s. 1950-1954. ISSN 0931-0509. DOI: 10.1093/ndt/gfm075. Dostupné z: <http://www.ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfm075> .

KASPER-SONNENBERG, Monika, Holger M. KOCH, Jürgen WITTSIEPE a Michael WILHELM. Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2012, roč. 215, č. 3, s. 373-382. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.09.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463911001568> .

KAVLOCK, Robert, BOEKELHEIDE, CHAPIN, CUNNINGHAM, FAUSTMAN, FOSTER, GOLUB, HENDERSON, Irwin HINBERG, LITTLE, SEED, SHEA, TABACOVA, TYL, WILLIAMS a ZACHAREWSKI. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*. 2002, roč. 16, s. 529–653.

KAVLOCK, Robert, Dana BARR, Kim BOEKELHEIDE, Villiam BRESLIN, Patrick BREYSSE, Robert CHAPIN, Kevin GAIDO, Ernest HODGSON, Michele MARCU, Katherine SHEA a Paige WILLIAMS. NTP-CERHR Expert Panel update on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*. 2006, roč. 22, č. 291–399. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.04.007.

KATO, Kayoko, Manori J. SILVA, John A. REIDY, Donald HURTZ, Nicole A. MALEK, Larry L. NEEDHAM, Hiroyuki NAKAZAWA, Dana B. BARR a Antonia M. CALAFAT. Mono(2-Ethyl-5-Hydroxyhexyl) Phthalate and Mono-(2-Ethyl-5-Oxoheptyl) Phthalate as Biomarkers for Human Exposure Assessment to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate. *Environmental Health Perspectives*. 2004, roč. 112, č. 3, s. 327-330. DOI: 10.1289/ehp.6663.

KOCH, Holger M, Bernd ROSSBACH, Hans DREXLER a Jürgen ANGERER. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates - determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environmental Research*. 2003, roč. 93, č. 2, s. 177-185. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/S0013-9351(03)00083-5. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935103000835> .

KOCH, H. M., R. PREUSS a J. ANGERER. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure - an update and latest results. *International Journal of Andrology*. 2006, roč. 29, č. 1, s. 155-165. ISSN 0105-6263. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x>.

KEHOE, R. A., F. THAMANN a J. CHOLAK. Normal absorption and excretion of lead. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1935, roč. 104, č. 2, s. 90-92. ISSN 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.1935.02760020006003. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=256421>.

KIM, S.A., C.K. JEON a D.M. PAEK. Hair mercury concentrations of children and mothers in Korea: Implication for exposure and evaluation. *Science of The Total Environment*. 2008, roč. 402, č. 1, s. 36-42. ISSN 00489697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.04.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969708004154>.

LaKIND, Judy S., A. Amina WILKINS a Cheston M BERLIN. Environmental chemicals in human milk: a review of levels, infant exposures and health, and guidance for future research. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004, roč. 198, č. 2, s. 184-208. ISSN 0041008x. DOI: 10.1016/j.taap.2003.08.021. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041008X04000444>.

LAMBERT, R., C. GRANT a S. SAUVE. Cadmium and zinc in soil solution extracts following the application of phosphate fertilizers. *Science of The Total Environment*. 2007, roč. 378, č. 3, s. 293-305. ISSN 00489697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2007.02.008. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004896970700215X>.

LATINI, Giuseppe, Claudio De FELICE, Giuseppe PRESTA, Antonio Del VECCHIO, Irma PARIS, Fabrizio RUGGIERI a Pietro MAZZEO. In Utero Exposure to Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Duration of Human Pregnancy. *Environmental Health Perspectives*. 2003, roč. 111, č. 14, s. 1783-1785. DOI: 10.1289/ehp.6202.

LATINI, Giuseppe, Antonio Del VECCHIO, Marika MASSARO, Alberto VERROTTI a Claudio De FELICE. In Utero Exposure to Phthalates and Fetal Development. *Current Medicinal Chemistry*. 2006, roč. 13, č. 21, s. 2527-2534.

LAUWERYS, Robert, Antoon AMERY, Alfred BERNARD, Pierre BRUAUX, J.P. BUCHET, F. CLAEYS, P. DE PLAEN, G. DUCOFFRE, R. FAGARD, P. LIJNEN, L. NICK, H. ROELS, D. RONDIA, A. SAINT-REMY, F. SARTOR a J. STAESSEN. Health Effects of Environmental Exposure to Cadmium: Objectives, Design and Organization of the Cadmibel Study: A Cross-Sectional Morbidity Study Carried Out in Belgium from 1985 to 1989. *Environmental Health Perspective*. 1990, č. 87, s. 283-289.

LEVY, Michael, Stephane SCHWARTZ, Margareta DIJAK, Jean-Philippe WEBER, Robert TARDIF a Fabrice ROUAH. Childhood urine mercury excretion: dental amalgam and fish consumption as exposure factors. *Environmental Research*. 2004, roč. 94, č. 3, s. 283-290. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2003.07.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001393510300152X>.

LI, Jingguang, Feifei GUO, Yuxin WANG, Jialing ZHANG, Yuxin ZHONG, Yunfeng ZHAO a Yongning WU. Can nail, hair and urine be used for biomonitoring of human exposure to perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid?. *Environment International*. 2013, roč. 53, s. 47-52. ISSN 01604120. DOI: 10.1016/j.envint.2012.12.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412012002498> .

LISS, G. M., P. W. ALBRO, Richard W. HARTLE a W. T. STRINGER. Urine phthalate determinations as an index of occupational exposure to phthalic anhydride and di(2-ethylhexyl) phthalate. 1985 DOI: 10.5271/sjweh.2209. Dostupné z: http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=2209 .

LOVEKAMP-SWAN, Tara a Barbara J. DAVIS. Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. *Environmental Health Perspectives*. 2002, roč. 111, č. 2, s. 139-145. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.5658. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.5658> .

LYCHE, Jan, Arno GUTLEB, Åke BERGMAN, Gunnar ERIKSEN, AlberTinka MURK, Erik ROPSTAD, Margaret SAUNDERS a Janneche SKAARE. Reproductive and Developmental Toxicity of Phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2009, roč. 12, č. 4, s. 225-249. ISSN 1093-7404. DOI: 10.1080/10937400903094091. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10937400903094091> .

MAHAFFEY, Kathryn R., Robert P. CLICKNER a Rebecca A. JEFFRIES. Methylmercury and omega-3 fatty acids: Co-occurrence of dietary sources with emphasis on fish and shellfish. *Environmental Research*. 2008, roč. 107, č. 1, s. 20-29. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2007.09.011. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935107002137> .

MANNINO, Jeanne E. MOORMAN a Beverly KINGSLEY. Health effects related to environmental tobacco smoke exposure in children in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001, roč. 155, č. 1, s. 36-41. Dostupné z: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=190238> .

MARI, Montse, Miguel Angel BORRAJO, Marta SCHUHMACHER a Jose L. DOMINGO. Monitoring PCDD/Fs and other organic substances in workers of a hazardous waste incinerator: A case study. *Chemosphere*. 2007, roč. 67, č. 3, s. 574-581. ISSN 00456535. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.09.069. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653506012483> .

McDOWELL, Margaret A., Charles F. DILLON, John OSTERLOH, P. Michael BOLGER, Edo PELLIZZARI, Reshan FERNANDO, Ruben MONTES DE OCA, Susan E. SCHOBER, Thomas SINKS, Robert L. JONES a Kathryn R. MAHAFFEY. Hair Mercury Levels in U.S. Children and Women of Childbearing Age: Reference Range Data from NHANES 1999-2000. *Environmental Health Perspectives*. 2004, roč. 112, č. 11, s. 1165-1171. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.7046. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.7046> .

MEHRA, Rita a Meenu JUNEJA. Biological monitoring of lead and cadmium in human hair and nail and their correlations with biopsy materials, age and exposure. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysic*. 2004, č. 41, s. 53-56.

MORTENSEN, Mary Ellen, Lee-Yang WONG a John D. OSTERLOH. Smoking status and urine cadmium above levels associated with subclinical renal effects in U.S. adults without chronic kidney disease. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011, č. 214, s. 305 - 310. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.03.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463911000423> .

OHIRA, Shin-Ichi, Andrea B. KIRK, Jason V. DYKE a Purnendu K. DASGUPTA. Creatinine Adjustment of Spot Urine Samples and 24 h Excretion of Iodine, Selenium, Perchlorate, and Thiocyanate. *Environmental Science*. 2008, roč. 42, č. 24, s. 9419-9423. ISSN 0013-936x. DOI: 10.1021/es8020952. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es8020952> .

OMOLOJA, A., D. CHAND, L. GREENBAUM, A. WILSON, V. BASTIAN, M. FERRIS, J. BERNERT, A. STOLFI a H. PATEL. Cigarette smoking and second-hand smoking exposure in adolescents with chronic kidney disease: a study from the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011, roč. 26, č. 3, s. 908-913. ISSN 0931-0509. DOI: 10.1093/ndt/gfq475. Dostupné z: <http://www.ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfq475> .

OTAKE, Takamitsu, Jun YOSHINAGA a Yukio YANAGISAWA. Exposure to phthalate esters from indoor environment. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2004, roč. 14, č. 7, 524–528. DOI: 10.1038/sj.jea.7500352.

ØIE, Leif, Lars-Georg HERSEUG a Jørgen Øgaard MADSEN. Residential Exposure to Plasticizers and Its Possible Role in the Pathogenesis of Asthma. *Environmental Health Perspectives*. 1997, roč. 105, č. 9, s. 972-978.

PAULSEN, F., S. MAI, U. ZELLMER a C. ALSEN-HINRICHS. Blood and hair arsenic, lead and cadmium analysis of adults and correlation analysis with special reference to eating habits and other behavior influences. *Gesundheitswesen*. 1996, roč. 58, č. 8-9, s. 459-464.

PAUSTENBACH, Dennis a David GALBRAITH. Biomonitoring and Biomarkers. *Environmental Health Perspectives*. 2006, roč. 114, č. 8, s. 1143-1149. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.8755. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.8755> .

PETERSEN, Jens Hùjslev a Torben BREINDAHL. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives and Contaminants*. 2000, roč. 17, č. 2, s. 133–141.

PREAU, James L., Lee-Yang WONG, Manori J. SILVA, Larry L. NEEDHAM a Antonia M. CALAFAT. Variability over 1 Week in the Urinary Concentrations of Metabolites of Diethyl Phthalate and Di(2-Ethylhexyl) Phthalate among Eight Adults: An Observational Study. *Environmental Health Perspectives*. 2010, roč. 118, č. 12., s. 1748-1754. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.1002231.

ROCKETT, John C., Germaine M. BUCK, Courtney D. LYNCH a Sally D. PERREAULT. The Value of Home-Based Collection of Biospecimens in Reproductive Epidemiology. *Environmental Health Perspectives*. 2003, roč. 112, č. 1, s. 94-104. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.6264. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.6264> .

SALEHI, Zohreh a Abbas ESMAILI-SARI. Hair mercury levels in pregnant women in Mahshahr, Iran: Fish consumption as a determinant of exposure. *Science of The Total Environment*. 2010, roč. 408, č. 20, s. 4848-4854. ISSN 00489697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.027. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969710006327> .

SHARMA, Rajnikant a Shams PERVEZ. Toxic metals status in human blood and breast milk samples in an integrated steel plant environment in Central India. *Environmental Geochemistry and Health*. 2005, roč. 27, č. 1, s. 39-45. ISSN 0269-4042. DOI: 10.1007/s10653-004-1628-0. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s10653-004-1628-0> .

SHARPE, Richard M. a D. Stewart IRVINE. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?. *BMJ*. 2004, roč. 328, s. 447-451.

SHRENK, H.H., W.P. YANT a R.R. SAYERS. A new procedure for the control of benzene exposure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1936, roč. 107, č. 11, s. 849-852. ISSN 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.1936.02770370013004. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1936.02770370013004> .

SCHALLER, K.H, J. ANGERER a H. DREXLER. Quality assurance of biological monitoring in occupational and environmental medicine. *Journal of Chromatography B*. 2002, roč. 778, č. 1-2, s. 403-417. ISSN 15700232. DOI: 10.1016/S1570-0232(02)00171-X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S157002320200171X> .

SCHERER, G., E. RICHTER, D. DEMPSEY, B. HERRERA, L. YU a P. JACOB. Biomonitoring exposure to environmental tobacco smoke (ETS): A critical reappraisal. *Human*. 1997-08-01, roč. 16, č. 8, s. 449-459. ISSN 0960-3271. DOI: 10.1177/096032719701600806. Dostupné z: <http://het.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/096032719701600806> .

SCHETTLER, Ted. Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology*. 2006, roč. 29, č. 1, s. 134-139. ISSN 0105-6263. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x> .

SCHRAMM, K.-W. Hair-biomonitoring of organic pollutants. *Chemosphere*. 2008, roč. 72, s. 1103-1111. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.04.017. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653508004815> .

SCHULZ, C., J. ANGERER, U. EWERS a M. KOLOSSA-GEHRING. The German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007a, roč. 210, č. 3-4, s. 373-382. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.035. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907000466> .

SCHULZ, C., A. CONRAD, K. BECKER, M. KOLOSSA-GEHRING, M. SEIWERT a B. SEIFERT. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring – Temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007b, roč. 210, č. 3-4, s. 271-297. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.01.034. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907000454> .

SCHULZ, Christine, Jürgen ANGERER, Ulrich EWERS, Ursel HEUDORF a Michael WILHELM. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009, roč. 212, č. 6, s. 637-647. ISSN 14384639. DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.05.003. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463909000753> .

SIEGMUND, Barbara, Erich LEITNER, Werner PFANNHAUSER, B. HERRERA, L. YU a P. JACOB. Determination of the Nicotine Content of Various Edible Nightshades (Solanaceae) and Their Products and Estimation of the Associated Dietary Nicotine Intake: A critical reappraisal. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1999, roč. 47, č. 8, s. 3113-3120. ISSN 0021-8561. DOI: 10.1021/jf990089w. Dostupné z:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf990089w> .

SIROT, Véronique, Thierry GUÉRIN, Yves MAURAS, Hervé GARRAUD, Jean-Luc VOLATIER a Jean-Charles LEBLANC. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France. *Environmental Research*. 2008, roč. 107, č. 1, s. 30-38. ISSN 00139351. DOI: 10.1016/j.envres.2007.12.005. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935107002484> .

SOLOMON, Gina M. a Pilar M. WEISS. Chemical Contaminants in Breast Milk: Time Trends and Regional Variability. *Environmental Health Perspectives*. 2002, roč. 110, č. 6, s. A 339 - A 347.

SUBRAMANIAN, K. S. Storage and preservation of blood and urine for trace element analysis. *Biological Trace Element Research*. 1995, roč. 49, č. 2-3, s. 187-210. ISSN 0163-4984. DOI: 10.1007/BF02788968. Dostupné z:

<http://www.springerlink.com/index/10.1007/BF02788968> .

SWAN, Shanna H., Katharina M. MAIN, Fan LIU, Sara L. STEWART, Robin L. KRUSE, Antonia M. CALAFAT, Catherine S. MAO, J. Bruce REDMON, Christine L. TERNAND, Shannon SULLIVAN a J. Lynn TEAGUE. Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2005, roč. 113, č. 8, s. 1056-1061. ISSN 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.8100. Dostupné z: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.8100> .

TAKAGI, Y., S. MATSUDA, S. IMAI, Y. OHMORI, T. MASUDA, J. A. VINSON, M. C. MEHRA, B. K. PURI a A. KANIEWSKI. Survey of trace elements in human nails: An international comparison. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1988, roč. 41, č. 4-6, s. 690-695. ISSN 0007-4861. DOI: 10.1007/BF02021020. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/BF02021020> .

THOMAS, John A., Michael J. THOMAS a Sharad D. GANGOLLI. Biological effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate and other phthalic acid esters. *Critical Reviews in Toxicology*. 1984, roč. 13, č. 4, s. 283-317. DOI: 10.3109/10408448409023761.

TOBIN, Desmond John. Hair in toxicology: an important bio-monitor. *Cambridge: Royal Society of Chemistry*, 2005, s. 159-174, kap. 7 – Hair and exposure to environmental pollutants (by Vladimír Bencko). ISBN 9780854045877.

TORIBA, Akira, Yayoi KURAMAE, Thaneeya CHETIYANUKORNKUL, Ryoichi KIZU, Tsunehisa MAKINO, Hiroyuki NAKAZAWA a Kazuichi HAYAKAWA. Quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human hair by HPLC with fluorescence detection: a biological monitoring method to evaluate the exposure to PAHs. *Biomedical Chromatography*. 2003, roč. 17, č. 2-3, s. 126-132. ISSN 0269-3879. DOI: 10.1002/bmc.222. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bmc.222> .

TSATSAKIS, Aristidis a Maria TUTUDAKI. Progress in pesticide and POPs hair analysis for the assessment of exposure. *Forensic Science International*. 2004, roč. 145, č. 2-3, s. 195-199. ISSN 03790738. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.04.036. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073804002518> .

TUČEK, Milan. Současná zdravotní rizika expozice rtuti a jejím sloučeninám. *České pracovní lékařství*. 2006, č. 1, s. 26-37.

VAINIO, Harri a Elisabeth HESELTINE. Meeting Report - Articles: Tobacco and Cancer. *Cancer Research*. 1986, č. 46, s. 444-447.

VIAU, C., J.P. PAYAN a M. LAFONTAINE. Creatinine normalization in biological monitoring revisited: the case of 1-hydroxypyrene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2004, roč. 77, č. 3, s. 177-185. ISSN 0340-0131. DOI: 10.1007/s00420-003-0495-9. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00420-003-0495-9> .

WANG, Hongfu, Guoying ZHU, Yongxin SHI, Shifang WENG, Taiyi JIN, Qinghu KONG a Gunnar F NORDBERG. Influence of Environmental Cadmium Exposure on Forearm Bone Density. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003, roč. 18, č. 3, s. 553-560. ISSN 08840431. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.3.553. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.2003.18.3.553> .

WHO, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series. 1994;843:1-129.

WHO. Fourth WHO-Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants in Cooperation with UNEP: Guidelines for Developing a National Protocol. 2007, 43 s.

WILHELM, Michael, EWERS a Christine SCHULZ. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environment Health*. 2004, roč. 207, s. 69 - 73.

WINDHAM, EATON a HOPKIN. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1999, roč. 13, č. 1, s. 35-57. ISSN 0269-5022. DOI: 10.1046/j.1365-3016.1999.00150.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-3016.1999.00150.x> .

WOODS, James S., Michael D. MARTIN, Brian G. LEROUX, Timothy A. DEROUEN, Jorge G. LEITAO, Mario F. BERNARDO, Henrique S. LUIS, P. Lynne SIMMONDS, John V. KUSHLEIKA a Ying HUANG. The Contribution of Dental Amalgam to Urinary Mercury Excretion in Children. *Environmental Health Perspectives*. 2007, roč. 115, č. 10., s. 1527-1531. DOI: 10.1289/ehp.10249.

WORMUTH, Matthias, Martin SCHERINGER, Meret VOLLENWEIDER a Konrad HUNGERBUHLER. What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans?. *Risk Analysis*. 2006, roč. 26, č. 3, s. 803-824. ISSN 0272-4332. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x> .

WRANOVÁ, K., M. ČEJCHANOVÁ, V. SPĚVÁČKOVÁ, V. KORUNOVÁ, M. VOBECKÝ a V. SPĚVÁČEK. Mercury and methylmercury in Hair of Selected Groups of Czech Population. *Central European Journal of Public Health*. 2009, roč. 17, č. 1, s. 36-40.

ZEITZ, Perri, ORR a KAYE. Public Health Consequences of Mercury Spills: Hazardous Substances Emergency Events Surveillance System, 1993–1998. *Environmental Health Perspectives*. 2002, roč. 110, č. 2, s. 129-132. Dostupné z: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p129-132zeit/abstract.html> .

ZIELHUIS, R L. Biological exposure limits: the fetus and EEC politics. *Occupational and Environmental Medicine*. 1985, roč. 42, č. 3, s. 145-146. ISSN 1351-0711. DOI: 10.1136/oem.42.3.145. Dostupné z: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.42.3.145>.

Internetové zdroje (citovány 1. 5. 2013):

Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2005. 48 (5):616-618 (in German). Dostupné z: <http://www.umweltdaten.de/gesundheit-e/monitor/Creatinine.pdf> .

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:770–785. Dostupné z:

http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/publikationen/erratum_stoffmono_phthalate_12_2011.pdf .

SOP pro odběr vzorku vlasů:

<http://www.eu-hbm.info/cophes/07HairsamplingMartaEsteban2.pdf>

SOP analýzy vzorků:

<http://www.eu-hbm.info/cophes/project-work-packages/validated-analytical-methods-and-qualified-labs>

DEMOCOPHES Švýcarsko:

http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00238/07698/12056/index.html?lang=de#sprungmarke0_30

Limití hodnoty pro biomarkery:

http://www.umweltdaten.de/gesundheit-e/monitor/HG-MONO_engl.pdf

<http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>

http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/tabelle-hbm-werte_2012.pdf

http://www.umweltdaten.de/gesundheit/monitor/tabelle-hbm-werte_2012.pdf

<http://www.mapy.cz/>

<http://www.szu.cz/>

Legislativa:

Zákon 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů.

Vyhláška 284/2006 Sb. kterou se mění vyhláška č. 221/2004 Sb., kterou se stanoví seznamy nebezpečných chemických látek a nebezpečných chemických přípravků, jejichž uvádění na trh je zakázáno nebo jejichž uvádění na trh, do oběhu nebo používání je omezeno, ve znění pozdějších předpisů.

Usnesení vlády české republiky 369/1991 k návrhu systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí.

Usnesení vlády české republiky 810/1998 k Akčnímu plánu zdraví a životního prostředí České republiky.

Commission decision L 315/1999, adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the substances di-iso-nonyl phthalate (DINP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), di-iso-decyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP), and butylbenzyl phthalate (BBP), *published in Official Journal of the European Communities*.

Directive 2005/84/ec of the european parliament and of the council L 344/2005, amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles), *published in Official Journal of the European Communities*.

Přílohy

Příloha č. 1: Návod pro odběr vzorku ranní moči

Příloha č. 2: Zvací dopis

Příloha č. 3: Informační dopis

Příloha č. 4: Základní údaje o sledovaných chemických látkách

Příloha č. 5: Odpovědní karta

Příloha č. 6: Dotazník pro non-respondenty

Příloha č. 7: Náborový dotazník

Příloha č. 8: Terénní manuál

Příloha č. 9: Protokolární tabulka

Příloha č. 10: Základní dotazník

Příloha č. 11: Dotazník - Sběr vzorku první ranní moči

Příloha č. 12: Dotazník – Sběr vzorku vlasů

Příloha č. 13: Dotazník - Příjem vzorků a registrace

Příloha č. 14a: Interní kontrola kvality

Příloha č. 14b: Interní kontrola kvality - Před zahájením terénních prací

Příloha č. 15: Informovaný souhlas

Příloha č. 16: Formulář o odstoupení ze studie

Příloha č. 17: Předávací protokol

Příloha č. 18: Dopis s výsledky

Příloha č. 19: Abstrakt přijatý na konferenci

Příloha č. 1

Návod na odběr vzorku ranní moči



Návod na odběr vzorku ranní moči

Přečtěte si, prosím, pečlivě tyto instrukce před odběrem prvního ranního vzorku moči.

1. Vzorek první ranní moči odeberte v den druhé návštěvy terénního pracovníka. (Pokud nemůžete odebrat první ranní vzorek moči, lze další vzorek odebrat nejdříve 5 hodin po posledním vymočení.)
2. Otevřete nádobku na moč.
3. Naplňte odběrovou nádobku Vaší první ranní močí po horní značku (100 ml).
4. Víčko pevně zašroubujte.
5. Umístěte nádobku do uzavíratelného plastového sáčku.
6. Uchovejte vzorek při teplotě 4–8°C v chladničce do té doby, než jej odevzdáte pověřenému pracovníkovi.

Stejný postup dodržte i při odběru vzorku první ranní moči u Vašeho dítěte.

Bud'te, prosím, tak laskava, a pokud možno si zapamatujte nebo запиšte následující údaje:

- datum a čas odběru vzorku moči Vaší i Vašeho dítěte
- kdy jste naposledy před odběrem ranního vzorku byla močit Vy i dítě (datum, hodina i minuty)
- kdy jste naposledy před odběrem ranního vzorku jedli (datum, hodina i minuty)
- jestli jste byli vystaveni tabákovému kouři v průběhu posledních 24 hodin (i jen část dne)
- jestli jste v průběhu uplynulých 24 hodin konzumovali konzervované či jinak předpřipravené jídlo nebo jídlo z rychlého občerstvení
- kdy jste naposledy před odběrem jedli ryby nebo mořské produkty

Děkujeme Vám za Vaši spolupráci!

Příloha č. 2

Zvací dopis

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
Tel.: 267082378, 267082268, 267082493, 267082987
Mobil: 602272681, 724090633
Email: mcerna@szu.cz; a.bat@szu.cz,
kernova@szu.cz, edice@szu.cz

Pozvání k účasti na pilotní studii humánního biomonitoringu v České republice

Vážená paní,

Státní zdravotní ústav v Praze si Vás a vaše dítě dovoluje pozvat k účasti ve studii zaměřené na sledování koncentrací vybraných chemických kontaminantů z prostředí v lidském organismu v české populaci. Studie s názvem DEMOCOPHES zahrnuje celkem 120 dvojic matka a dítě ze dvou oblastí lišících se hustotou obyvatel a reprezentujících městskou (Praha) a venkovskou (Liberecko) oblast.

Tato studie, probíhající v České republice, je součástí celoevropského projektu financovaného Evropskou Unií, který zahrnuje celkem 21 evropských států. Cílem této studie je získat potřebné, dále uvedené údaje za použití jednotného, souvislého a koordinovaného postupu ve všech zúčastněných státech. Jedině tak je možno posoudit expozici a zátěž naší populace v porovnání s jinými evropskými státy. Vaše účast v projektu k tomuto poznání významně přispěje.

Chemické látky, které znečišťují životní prostředí, mohou prostřednictvím vzduchu, vody a především potravy ovlivňovat i organismus člověka a jeho zdraví. Aby bylo možné tento problém řešit, je důležité vědět, zda skutečně tyto látky pronikly do našeho těla a hlavně v jakém množství. Tyto důležité informace je možné zjistit nejlépe průkazem těchto látek v tělních tekutinách i vlasech člověka. Pomocí citlivých analytických metod mohou být zjištěny tyto látky již v množství, které bezprostředně ani dlouhodobě neohrožuje Vaše zdraví, ale které může signalizovat stav zátěže populace v dané lokalitě či v daném časovém období. Informace takto získané jsou důležité pro sledování dlouhodobých časových trendů a v případě potřeby i k prosazení postupů pro snížení případných rizik.

Protože děti jsou nejvíce citlivou skupinou k působení chemických látek z prostředí, je tato studie orientována především na dětskou populaci, zde ve věku 6 – 11 let, kdy děti nejsou ještě ovlivněny pubertou a způsobem života, který se v pubertálním věku mění. Další významnou populační skupinu pak představují ženy v reprodukčním věku, kterou v této konkrétní studii zastupují maminky dětí ve věku do 45 let.

Do studie jsou tedy zvány maminky a jejich děti žijící ve společné domácnosti a ve stejné vybrané oblasti po dobu aspoň 5 let. Pokud má maminka více dětí v odpovídajícím věku, studie se zúčastní pouze jedno.

V České republice je studie DEMOCOPHES koordinována Státním zdravotním ústavem v Praze. Další informace o studii DEMOCOPHES je dostupná na www.szu.cz nebo na webových stránkách evropského projektu www.eu-hbm.info.

Veškerá aktivita související se studií probíhá v souladu se zákonem na ochranu osobních dat č. 101/2000 Sb.

Účast ve studii DEMOCOPHES zahrnuje:

- Rozhovor ve Vaší domácnosti, v němž zodpovíte našemu tazateli jednoduché otázky týkající se vašeho zdraví, životního stylu, zaměstnání a stravovacích zvyklostí a poskytnete vzorky ranní moči a nepatrné množství vlasů.
- Souhlas s použitím informací získaných v rozhovoru a výsledků analýz uznávanými odborníky, rovněž Vás požádáme o souhlas s uschováním Vašich vzorků po dobu 10 let pro případné budoucí použití v obdobných studiích.
- Souhlas s případným dalším kontaktem v případě budoucího využití uložených vzorků.

Pokud si budete přát, dostanete Vaše výsledky po skončení analytických prací včetně vysvětlujícího komentáře o jejich významu.

Vaše data budou kódována a nebudou obsahovat žádné osobní údaje, které by umožnily vaši identifikaci (v souladu se Zákonem o ochraně osobních dat 101/2000 Sb.). Souhrnné výsledky budou zveřejněny anonymně na webových stránkách projektu www.szu.cz, www.eu-hbm.info. Pokud byste měla k projektu další otázky, lze použít e-mailové adresy uvedené v hlavičce dopisu.

Vyplňte, prosím, a odevzdejte zpět Odpovědní kartu přiloženou k tomuto dopisu.

Pokud souhlasíte s účastí v DEMOCOPHES, budete oslovena telefonicky či e-mailem kvůli domluvě vhodného termínu a hodiny návštěvy ve Vaší domácnosti. Je důležité, aby při návštěvě bylo přítomno i Vaše dítě.

Pokud se nechcete zúčastnit studie, vyplňte, prosím, kromě Odpovědní karty i přiložený Dotazník pro non-respondenty.

Detailnější informace jsou obsaženy v přiloženém Informačním dopise.

Děkujeme Vám za Váš čas, který jste věnovala tomuto sdělení a zvážení své účasti.

Těšíme se na Vaši odpověď.

S pozdravem,

Ing. Jitka Sosnovcova, ředitelka SZÚ.....

Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc., Mgr. Andrea Krsková, Ph.D.

národní koordinační tým.....

Příloha č. 3

Informační dopis

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
Tel.: 267082378, 267082268, 267082493, 267082987
Mobil: 602272681, 724090633
Email: mcerna@szu.cz; a.bat@szu.cz, kernova@szu.cz, edice@szu.cz

Informační dopis ke studii DEMOCOPHES

Co je účelem studie DEMOCOPHES?

Cílem studie DEMOCOPHES je zjistit hladiny vybraných chemických látek znečišťujících prostředí v organismu u obyvatel žijících v Evropě a zjistit, jak jsou populace v různých státech Evropy těmito látkami zatíženy. Pro tyto účely bude použit metodický přístup „humánní biomonitoring“, což znamená průkaz zmíněných chemických látek v organismu člověka. Účast České republiky v této studii je podpořena Odborem ochrany a podpory veřejného zdraví Ministerstva zdravotnictví a zajištěna a koordinována Státním zdravotním ústavem.

V této konkrétní studii bude sledována koncentrace kadmia, kotininu a ftalátů v moči a obsah rtuti ve vlasech. **Proč byly vybrány právě tyto látky?**

Kadmium je přirozeně se vyskytující prvek. Je používán průmyslově (např. výroba baterií). Zdrojem expozice u běžné populace mohou být některé druhy potravin (korýši, měkkýši, vnitřnosti) a zejména cigaretový (tabákový) kouř.

Nikotin vdechovaný v cigaretovém kouři je v organismu přeměněn na **kotinin**. Hladiny kotininu v moči jsou ukazatelem jak kuřáctví, tak i pasivního kouření, což je důležité zejména u dětí.

Rtut' je přirozeně se vyskytující kov používaný v průmyslu (v současné době např. k výrobě úsporných žárovek). Pro běžnou populaci mohou být jejím zdrojem amalgamové zubní výplně a nadměrná konzumace mořských ryb a plodů moře.

Ftaláty jsou skupina organických sloučenin široce používaných při výrobě plastů. Jsou velice rozšířeny v prostředí; proto jsou v moči sledovány jejich metabolity, které dokládají průnik ftalátů do organismu.

Co je „humánní biomonitoring“?

Biomonitoring umožňuje sledovat chemické látky z prostředí v organismu, a to jejich přítomnost v tělních tekutinách (nejčastěji v moči nebo krvi) nebo ve vlasech. Některé z těchto látek mohou nežádoucím způsobem ovlivnit zdravotní stav; záleží na tom, zda a v jakém množství se skutečně dostanou do lidského organismu. Informace takto získané poskytují obraz o množství látek z různých zdrojů skutečně vstřebaných do organismu, které nutně nemusí způsobit zdravotní poškození.

Studie, zabývající se humánním biomonitoringem, jsou důležité pro hodnocení zdravotní politiky a prosazení legislativních opatření pro snížení znečištění prostředí. Jedním z příkladů je například zavedení používání bezolovnatého benzínu po zjištění negativního vlivu olova na vývoj nervového systému v těhotenství. Díky tomuto opatření poklesla během krátké doby hladina olova v krvi populace.

Kdo se může zúčastnit studie DEMOCOPHES?

- Maminky ve věku do 45 let a jejich děti ve věku 6 až 11 let (narozeny v letech 2000-2005).

- Matka a dítě žijící ve společné domácnosti aspoň 16 dní v měsíci a bydlící v dané oblasti 5 a více let.
- V případě více dětí odpovídajícího věku v domácnosti se zúčastní studie pouze jedno z nich.
- Účast ve studii není vhodná v případě výskytu chronických onemocnění jater, ledvin či slinivky břišní u matky či u dítěte (hematochromatóza, Wilsonova choroba, hepatolentikulární degenerace, porfyrie, fenylketonurie, nefrotický syndrom, diabetes mellitus, diabetes insipidus).
- Nutno zvážit účast, pokud má dítě, popř. i matka, vlasy kratší než 1 cm, vzorek vlasů by nebylo možno odebrat. (Pokud máte velmi krátké vlasy a máte zájem o účast ve studii, je možné se domluvit na dodatečné návštěvě a odběru vlasů za 1 – 2 měsíce, nejpozději před koncem listopadu 2011.)

Jakým způsobem jste byla vybrána k účasti na této studii?

Škola, kterou navštěvuje Vaše dítě, byla náhodně vybrána do studie.

Jak budou probíhat návštěvy ve Vaší domácnosti?

- Při první návštěvě Vám náš pracovník předá nádobky na moč a instrukce k odběru vzorku první ranní moči. Dále si s Vámi smluví termín druhé návštěvy.
- Při druhé návštěvě je nezbytná přítomnost Vašeho dítěte. Pracovník vyzvedne vzorky ranní moči a vyplní s Vámi dotazníky (otázky jsou zaměřeny na osobní údaje, životní podmínky, příjem potravin, pracoviště a další možný kontakt se sledovanými látkami) a zároveň odebere malý vzorek vlasů ze zadní části hlavy těsně u kůže (množství je opravdu tak malé, že ustřížení nebude patrné). Délka návštěvy by měla trvat cca 90 minut.

Co bude následovat po návštěvě ve Vaší domácnosti?

Jakmile budou analýzy vzorků dokončeny, budou Vám, pokud si to budete přát, sděleny výsledky analýz včetně komentáře. Analýzy budou ukončeny zhruba před koncem školního roku 2011/2012.

Zbylé vzorky moči a vlasů budou, s Vaším souhlasem, uchovány po dobu 10 let v Biobance a mohou tak být využity pro další výzkum, např. pro průkaz chemických látek, které se zatím nesledují a o jejichž významu zatím není nic známo.

Jak postupovat, když nebudu s účastí ve studii souhlasit?

Účast je zcela dobrovolná. Pokud se nebudete chtít zúčastnit, vyplňte, prosím, **odpovědní kartu** a současně přiložený **dotazník pro non-respondenty** a odevzdejte ve škole v zalepené obálce.

Co mám udělat, když se chci studie zúčastnit?

Stačí, když Vy nebo Vaše dítě ve škole odevzdáte zalepenou obálku s vyplněnou **odpovědní kartou**, ve které vyznačíte, že jste ochotna se studie zúčastnit a uvedete do rubriky „Poznámka“ rok narození Vašeho dítěte. Později Vám bude k podpisu předán informovaný souhlas. Pracovník studie Vám zavolá a domluví si Vámi vhodné datum a hodinu pro první a druhou návštěvu.

Jak se mám připravit na návštěvu?

Není potřeba žádná speciální příprava. Pokud byste potřebovala změnit termín návštěvy, sdělte, prosím, tuto skutečnost pracovníkům a domluvte si jiný termín.

Jaké výhody mohu mít z účasti ve studii?

Nejedná se o zdravotní prohlídku. Informace, kterou poskytne vyšetření vzorků Vašich vlasů a moči spolu s informacemi získanými z dotazníku, jsou velice cenné pro zjištění hladin látek znečišťujících prostředí člověka a pro vytvoření postupu pro studie biomonitoringu v budoucnu.

Proč je nutný písemný informovaný souhlas?

Vaše účast ve studii DEMOCOPHES je zcela dobrovolná. Podpisem tohoto souhlasu potvrzujete svoji ochotu se zúčastnit studie a skutečnost, zda budete chtít sdělit své výsledky. Svým podpisem souhlasíte s následujícím:

7. se zodpovězením otázek obsažených v dotazníku
8. s darováním vzorků moči a vlasů pro analýzy
9. s předáním zmíněných vzorků a získaných informací z dotazníku odborníkům pro další zpracování
10. s uchováním zbylých vzorků moči a vlasů po dobu 10 let pro případné další vyšetření v budoucnu
11. s případným dalším kontaktem v případě budoucího využití vzorků uložených v Biobance.

Bude moje účast ve studii spojena s nějakými finančními náklady?

Studie pro Vás neznámá žádné finanční náklady, naopak je pro Vás připravena malá odměna.

Znamená pro mne účast ve studii DEMOCOPHES nějaké riziko? Jak budou data zajištěna proti zneužití?

Vaše výsledky budou zakódovány a nebudou obsahovat žádné osobní údaje, které by mohly vést k identifikaci Vaší osoby nebo Vašeho dítěte (v souladu se zákonem o ochraně osobních dat č. 101/2000 Sb). Souhrnné výsledky získané u české populace budou pak porovnány s výsledky dalších zemí a anonymně zveřejněny na webu studie DEMOCOPHES.

Pro zpracování, hodnocení a publikování výsledků se použijí pouze anonymizovaná data.

Jak mohu vystoupit ze studie?

Ze studie můžete kdykoliv odstoupit. Pokud se rozhodnete vystoupit ze studie během návštěvy v domácnosti, sdělte tuto skutečnost přímo pracovníkům při návštěvě a pak tuto skutečnost potvrďte podpisem. Pokud se ke zrušení účasti rozhodnete až po návštěvě, tj. po vyplnění dotazníků a odevzdání vzorků moči, pak nás, prosím, kontaktujte, abychom se dohodli o dalším postupu.

Koho mám kontaktovat v případě pochybností o mé účasti?

Můžete kontaktovat členy odborného týmu e-mailem či telefonicky (viz údaje v záhlaví tohoto dopisu).

Děkujeme Vám, že jste věnovali Váš čas těmto informacím. Vaše účast ve studii přispěje k získání potřebných informací pro hodnocení úrovně zátěže české populace zmíněnými toxickými látkami a podpoří použití tohoto přístupu i pro další významné toxické látky, s nimiž se setkáváme v prostředí. Na základě získaných dat bude pak možno navrhnout potřebná preventivní opatření, která budou mít význam nejenom pro českou populaci.

Příloha č. 4

Základní údaje o sledovaných chemických látkách

Kotinin

Co je kotinin?

Kotinin je látka, která se v lidském těle vytváří z nikotinu. Je vhodným ukazatelem pro hodnocení expozice tabákovému kouři.

Humánní biomonitoring kotininu

Expozice tabákovému kouři může být pro jednotlivce odhadnuta na základě hladiny kotininu v krvi nebo moči. Kotinin má biologický poločas přibližně 20 hodin a je prokazatelný i několik dní po kouření. Hladina kotininu v krvi velice dobře koreluje s výší expozice tabákovému kouři včetně druhotného nebo pasivního kouření. Nález měřitelného množství kotininu v krvi nebo moči neznamená automaticky nežádoucí zdravotní účinky.



Výskyt kotininu

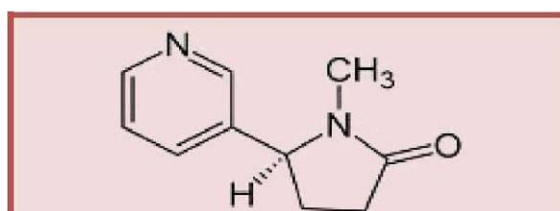
Kotinin vzniká z nikotinu metabolickými procesy v organismu. Nikotin se nachází v tabáku a tabákových výrobcích jako jsou cigarety, doutníky či dýmkový a žvýkáci tabák.

Pravděpodobné zdroje expozice

Hlavním zdrojem expozice nikotinu je tabákový kouř. Nejvíce jsou vystaveni nikotinu aktivní kuřáci, kteří přímo inhalují tabákový kouř. Avšak i pasivní kuřáci vdechují tabákový kouř z prostředí, přijímají nikotin.

Chronická toxicita

Dlouhodobá expozice tabákovému kouři a tabákovému kouři z prostředí zvyšuje riziko rakoviny, astmatu, onemocnění srdečních tepen jak u kuřáků, tak pasivních kuřáků i dětí. Děti jsou citlivé na tabákový kouř z prostředí, který může způsobovat respirační onemocnění (např. akutní onemocnění dýchacích cest, chronický kašel, zahlenění, dušnost, astma, zánět průdušek, zánět plic a středního ucha). Tabákový kouř a expozice tabákovému kouři z prostředí navíc zvyšují riziko náhlého úmrtí u dětí, nízké porodní hmotnosti u novorozenců a riziko předčasných porodů.



Možnosti řízení rizika

- Nekouřit a omezit co nejvíce pobyt v zakouřeném prostředí.



Kadmium

Co je kadmium?

Kadmium je měkký, stříbrně bílý kov, který se přirozeně vyskytuje v zemské kůře. Vyskytuje se přirozeně jako nerost v kombinaci s dalšími prvky v zemské kůře.

Výskyt kadmia

Kadmium se přirozeně nachází v malých množstvích v prostředí v ovzduší, vodě a půdě, např. v uhlí a nerostech. Nejčastěji je kadmium získáno jako vedlejší produkt při výrobě zinku, olova a mědi. Okolo 83 % veškerého kadmia je použito při výrobě baterií, 8 % do pigmentů barev a 7 % v nátěrech a pokovování. Vyšší hladiny mohou být nalezeny v půdě a vodě v blízkosti průmyslových oblastí a míst s nebezpečným odpadem.



Pravděpodobné zdroje expozice

Pro běžnou populaci je kouření hlavním zdrojem expozice kadmiu z prostředí. Protože jsou sloučeniny kadmia relativně těkavé, uvolňují se při kouření a můžou být vdechovány. Potenciálním zdrojem expozice je i pasivní kouření. Pro nekuřáky je významným expozičním zdrojem konzumace určitých potravin (zejména ryb, jater, ledvin). Z rostlinné potravy mohou být významným zdrojem obiloviny a zelenina pěstované na půdě s vyšším obsahem kadmia. Množství kadmia přijatého potravou je okolo 10-20 µg/den a pro nekuřáky představuje více než 95 % celkového příjmu kadmia.

Chronická toxicita

Ledviny jsou hlavní cílový orgán, ve kterém se kadmium kumuluje a ve kterém se projevuje jeho chronická toxicita. Má také vliv na hustotu kostí a kardiovaskulární systém. Přenos kadmia přes placentu a směrem k mozku je velmi omezen. Na základě studií na zvířatech a lidech byly kadmium a sloučeniny kadmia klasifikovány jako karcinogenní pro člověka.



Humánní biomonitoring kadmia

V rámci studií humánního biomonitoringu je kadmium obvykle sledováno v krvi a to jako ukazatel nedávné, zhruba 3měsíční expozice. Kadmium v moči je zejména sledováno jako ukazatel dlouhodobé, několikaleté expozice a odráží akumulovanou dlouhodobou celoživotní zátěž organismu. Nález měřitelného množství kadmia v krvi nebo moči neznamená automaticky nežádoucí zdravotní účinky.

Možnosti řízení rizika

- Nekuřte a omezte pobyt v zakouřeném prostředí;
- dodržujte zásady bezpečnosti práce;
- vyhněte se potravinám kontaminovaným kadmiem a oblastem s výskytem nebezpečného odpadu;
- správně likvidujte baterie a další výrobky obsahující kadmium.



Rtuť

Co je rtuť?

Rtuť je stříbrně bílý kov, tekutý při pokojové teplotě. Existuje ve třech formách, které mají různé vlastnosti, použití a toxicitu: (1) elementární (kovová) rtuť, (2) organické a (3) anorganické sloučeniny rtuti.



Výskyt rtuti

Rtuť se do prostředí uvolňuje z mnoha přírodních zdrojů, např. při požárech lesů, záplavách nebo v důsledku povětrnostních vlivů. V důsledku lidské činnosti vstupuje rtuť do prostředí při spalování odpadů a fosilních paliv a při některých průmyslových procesech. Nesprávná likvidace výrobků s obsahem rtuti může vést k uvolnění rtuti do prostředí. Ve vodním prostředí se rtuť koncentruje v potravních řetězcích od planktonu po dravé ryby; v závislosti na znečištění vodního sedimentu může být obsažena v mořských rybách a v mořských plodech.

Chronická toxicita

Chronická expozice rtuti je spojena s poškozením centrálního nervového systému, ledvin a žaludku a ovlivňuje imunitní systém, krevní tlak a frekvenci srdeční činnosti. Dále se může objevit třes, změny osobnosti (snadná podrážděnost, společenský odstup) a snížení krátkodobé paměti. Protože rtuť prochází placentou ve formě metylrtuti, může docházet k expozici vyvíjejícího se plodu. V případě vysokých koncentrací může docházet k abnormalitám ve vývoji nervového systému.

Pravděpodobné zdroje expozice

Známým zdrojem expozice rtuti jsou amalgamové výplně zubů. Existuje však mnoho faktorů, které ovlivňují koncentraci rtuti v ústní dutině, jako např. počet, složení a kvalita výplní, délka a intenzita žvýkání a strava. Značně zvýšený příjem souvisí s častou konzumací ryb nebo mořských plodů s vyšším obsahem rtuti.

Humánní biomonitoring rtuti

Rtuť je často analyzována ve vzorcích krve, moči nebo ve vlasech. Plná krev je často používána pro stanovení organické rtuti, zatímco moč je vhodnější pro detekci anorganických sloučenin rtuti. Analýza vlasů je vhodná metoda pro zjištění historie expozice rtuti. Pokud se sledují změny koncentrace rtuti v různých vzdálenostech vlasu od pokožky hlavy, lze identifikovat období, kdy došlo k vyšší expozici. Nález měřitelného množství rtuti v krvi, moči nebo vlasech neznamena automaticky nežádoucí zdravotní účinky.



Možnosti řízení rizika

- Dodržujte správné zásady bezpečnosti práce;
- ženám v reprodukčním věku se doporučuje aspoň 2x týdně konzumovat ryby a rybí výrobky s nízkým obsahem rtuti (např. rybí filé, mořská štika, losos, sardinky, krevety apod.), ale nekonzumovat maso dravých ryb (žralok, mečoun, štika);
- bezpečně likvidujte rozbité rtuťové teploměry, úsporné žárovky a další výrobky, které obsahují rtuť.



Ftaláty

Co jsou ftaláty?

Chemicky představují ftaláty skupinu látek odvozených od kyseliny ftalové a zahrnujících několik set různých derivátů kyseliny ftalové a jejich solí. Odvozené estery jsou obecně bez barvy, zápachu, chuti a jsou netěkavé.

Humánní biomonitoring ftalátů

Ftaláty jsou v prostředí prakticky všudypřítomné. Protože se většina ftalátů v organismu rychle metabolizuje a vznikající metabolity se vylučují močí, je humánní biomonitoring založen na sledování metabolitů ftalátů v moči. Protože existuje mnoho různých druhů ftalátů, biologický monitoring se orientuje jen na některé z nejčastěji se vyskytujících. Nález měřitelného množství ftalátů v krvi nebo moči neznamená automaticky nežádoucí zdravotní účinky.



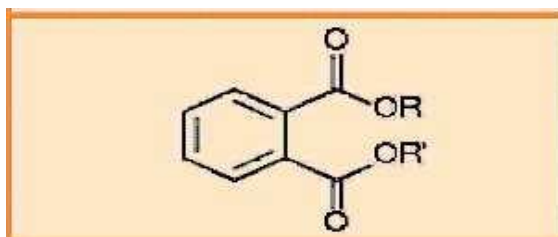
Výskyt ftalátů

Ftaláty jsou syntetické sloučeniny vyráběné a používané při výrobě plastů, k výrobě jednorázových laboratorních a lékařských pomůcek. Jsou tedy přítomny v mnoha výrobcích. Jejich účelem je zvýšit pružnost, trvanlivost a životnost plastů, používají se také jako rozpouštědla. Ve finálním výrobku se ftaláty vyskytují spolu s dalšími materiály (jako je např. PVC).

Pravděpodobné zdroje expozice

Vzhledem k jejich všestrannému použití jsou ftaláty téměř všudypřítomné. K expozici osob

dochází zejména při pití a konzumaci jídel, které byly v kontaktu s obalovým materiálem obsahujícím ftaláty. Druhým důležitým zdrojem expozice je inhalace kontaminovaného ovzduší v interiérech (např. doma či na pracovišti z plastových výrobků obsahujících ftaláty). U dětí lze očekávat vyšší expozici vzhledem k aktivitám ruka-ústa a vzhledem k vyšší expozici ftalátům z domácího prachu.



Chronická toxicita

Účinky nízkých dávek ftalátů na lidské zdraví nejsou známy. Kontinuální a opakovaná expozice vysokým dávkám určitých ftalátů je spojena mimo jiné s poruchami imunitního systému, může způsobovat předčasné porody, reprodukční a genitální defekty, nižší produkci spermií, časný nástup puberty, je spojena s rizikovými faktory rakoviny, astmatu a alergií. V současné době se věnuje výrazná pozornost sledování nežádoucím zdravotním účinkům dlouhodobé expozice nízkým koncentracím ftalátů.

Možnosti řízení rizika

- Pravidelný úklid, který snižuje expozici ftalátům obsaženým v prachu v domácnosti;
- dodržovat zásady bezpečnosti práce;
- správná likvidace plastových odpadů.



Příloha č. 5

Odpovědní karta



ID matky: _____

ID dítěte: _____

Jméno: _____

Pohlaví dítěte: chlapec ☐ dívka ☐ Třída: _____

Odpovědní karta - prosím vyplňte a odevzdejte obratem ve škole

☐ Já i mé dítě **máme zájem** se zúčastnit Evropské studie DEMOCOPHES.

☐ Požaduji zpětné zavolání/email, abychom se dohodli na schůzce.

K zastižení jsem nejlépe:

Doma: Tel.: _____ Čas: _____

Mobil: Tel.: _____ Čas: _____

Email: _____

V práci: Tel.: _____ Čas: _____

☐ Já i mé dítě **máme zájem** se zúčastnit Evropské studie DEMOCOPHES.

☐ Protože nejsem k zastižení na telefonu/emailu, požaduji návštěvu, abychom se dohodli na schůzce.

K zastižení doma jsem:

Den: _____ Čas: _____

Adresa: _____

☐ Já ani mé dítě **nemáme zájem** se zúčastnit Evropské studie DEMOCOPHES, ale **jsem ochotna** odpovědět na několik krátkých otázek, které se týkají rodiny a životního prostředí v **příloženém dotazníku**.

Případně mě můžete kontaktovat nejlépe:

Doma: Tel.: _____ Čas: _____

Mobil: Tel.: _____ Čas: _____

Email: _____

V práci: Tel.: _____ Čas: _____

☐ Poznámky _____

Příloha č. 6

Dotazník pro non-respondenty



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

Studie DEMOCOPHES

Dotazník pro non-respondenty

ID dítěte	-----
ID matky	-----
Datum (<i>rozhovoru</i>)	----- .201_
ID tazatele	--
Podpis tazatele	

1.	Kouříte?	
	ano <input type="radio"/>	
	ne <input type="radio"/>	
2.	Kouří někdo další ve Vaší domácnosti?	
	pouze nekuřáci <input type="radio"/>	
	jeden kuřák <input type="radio"/>	
	více než jeden kuřák <input type="radio"/>	

3.	Jak často jíte ryby/mořské plody? <i>Prosím, zahrňte do odpovědi i např. tuňáka v salátu nebo v sendviči/na pizze, krevelový koktejl, apod.</i>		
	2x týdně/ častěji	<input type="radio"/>	
	jednou za týden	<input type="radio"/>	
	méně než jednou týdně	<input type="radio"/>	

4.	Žijete sama se svým dítětem?		
	ano <input type="radio"/>		
	ne <input type="radio"/>		

5.	Jaké je vaše současné pracovní zařazení? <i>Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!</i>			<i>Prosím, označte v každém sloupci.</i>
		matka	otec dítěte/manžel/partner	
	A. Práce (i neplacená pro rodinný podnik), včetně zácviku nebo placené stáže	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<i>Je možno uvést více odpovědí.</i>
	plný úvazek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	částečný úvazek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. Nezaměstnaný	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. Žák, student, rekvalifikace, neplacená praxe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. Důchod, předčasný důchod nebo ukončení podnikání	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. Trvale zdravotně postižený	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. Veřejná služba	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. Práce v domácnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. Jiná neaktivní osoba	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

6.	Jaké máte vzdělání? <i>Prosím odpovězte za sebe a za otce dítěte/manžela/partnera pokud je to možné!</i>			<i>Prosím, zaškrtněte v každém sloupci pouze jednu odpověď!</i>
		matka	otec dítěte/manžel/partner	
	A. bez vzdělání nebo neukončené základní vzdělání	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. ukončené základní vzdělání	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. ukončené středoškolské vzdělání	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. středoškolské pomaturitní studium (např. jazyková škola, rekvalifikační kurzy, apod.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. vyšší odborná škola, vysokoškolské vzdělání (Bc., Mgr., apod.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. doktorské studium (Ph.D., CSc., DrSc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. nevím	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Příloha č. 7

Náborový dotazník



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

Studie DEMOCOPHES

Náborový dotazník (telefonicky)

ID dítěte	_____
ID matky	
Datum (<i>rozhovoru</i>)	_____.201_
ID tazatele	
Podpis tazatele	

1.	S kým mluvím?		Prosím zkontrolujte jméno v protokolovém listu, pokud je to nezbytné!
2.	Jste vlastní nebo nevlastní matka nebo pěstounka vyšetřovaného dítěte?		Zdvořile ukončete rozhovor
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	
3.	Kolik je Vám let?		Pokud je věk matky vyšší než 45 let, zdvořile ukončete rozhovor. (matky narození před rokem 1966 nezařazovat)
	věk	--	
	Pokud právní předpisy ČR dovolují uvádět datum narození, prosím zeptejte se na:		
	den	--	
	měsíc	--	
	rok	----	
4.	Kolik let je Vašemu dítěti?		Pokud je věk dítěte nižší než 6 let a vyšší než 11 let, zdvořile ukončete rozhovor. (děti narozené mezi 2000 a 2005 jsou zařazeny bez ohledu na skutečný věk)
	věk	--	
	Pokud právní předpisy ČR dovolují uvádět datum narození, prosím zeptejte se na:		
	den	--	
	měsíc	--	
	rok	----	
5.	Je Vaše dítě...?		
	dívka	<input type="radio"/>	
	chlapec	<input type="radio"/>	
6.	Jak dlouho žijete v této oblasti?		Oblastí se rozumí odběrové místo.
	počet let	--	Pokud je doba kratší než 1 rok, napište 0 = nula
	Pokud nevíte přesný počet let, prosím, odhadněte:		Pokud je doba kratší než 5 let, zdvořile ukončete rozhovor.
	méně než 5 let	<input type="radio"/>	
	více než 5 let	<input type="radio"/>	

7.	Jak dlouho žije Vaše dítě v této oblasti?		Pokud je doba kratší než 1 rok, napište 0 = nula Pokud je doba kratší než 5 let, zdvořile ukončete rozhovor.
	počet let	--	
	Pokud nevíte přesný počet let, prosím, odhadněte:		
	méně než 5 let	<input type="radio"/>	
	více než 5 let	<input type="radio"/>	

8.	Bydlí s Vámi Vaše dítě po celou dobu na stejné adrese?		Prosím přejděte k otázce č. 9! Příklad: 5 dní za týden x4 = 20 dní za měsíc Pokud je počet dní za měsíc nižší než 16, zdvořile ukončete rozhovor.
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	
	Kolik dní v měsíci s Vámi bydlí Vaše dítě na stejné adrese?		
	počet dní v měsíci	--	

9.	Máte diagnostikované chronické onemocnění vnitřních orgánů?			Při odpovědi ANO na jakoukoliv položku, zdvořile ukončete rozhovor.
		ano	ne	
	játra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	hematochromatóza Wilsonova choroba, hepatolentikulární degenerace, porfyrie, fenylketonurie
	ledviny	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	nefrotický syndrom
	slinivka břišní	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	diabetes mellitus, diabetes insipidus

10.	Má Vaše dítě <u>diagnostikované</u> chronické onemocnění vnitřních orgánů?			Při odpovědi ANO na jakoukoliv položku, zdvořile ukončete rozhovor.
		ano	ne	
	játra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	hematochromatóza Wilsonova choroba, hepatolentikulární degenerace, porfyrie, fenylketonurie
	ledviny	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	nefrotický syndrom
	slinivka břišní	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	dabetes mellitus, diabetes insipidus

11.	Máte zájem účastnit se s Vaším dítětem na této studii?		
	ano	<input type="radio"/>	<i>Domluvit schůzku</i>
	musím si to rozmyslet	<input type="radio"/>	<i>Zavolat znovu! (domluvit schůzku)</i>
	ne	<input type="radio"/>	<p><i>Většina lidí uvede své důvody sama. Pokud ne, zeptejte se na ně, ale nečtěte z uvedených variant. Pouze zaškrtněte první uvedenou!</i></p> <p><i>Přejděte k non-respondent dotazníku.</i></p>
<p>důvody:</p> <p>nemám zájem</p> <p>nemám čas</p> <p>jsem na dovolené</p> <p>odmítám dát vzorky</p> <p>nemoc/hospitalizace v nemocnici</p> <p>příliš problémů pro dítě</p> <p>stěhování</p> <p>renovace/rekonstrukce doma nebo v práci</p> <p>ostatní (prosím specifikujte)</p> <p>.....</p> <p>.....</p>			
žádné vyjádření			
	žádné důvody, zrušení		

12.	Mluví dotazovaná dostatečně dobře česky?		<p><i>Uveďte prosím své vlastní hodnocení na základě tohoto rozhovoru, neptejte se dotazovaného!</i></p>
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	

Příloha č. 8

Terénní manuál

Terénní manuál

projekt DEMOCOPHES – česká verze 31. 8. 2011

1. Základní informace

Projekt DEMOCOPHES (DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale) v České republice je součástí Evropské pilotní studie, které se zúčastní celkem 21 evropských států. Probíhá podle společného EU protokolu vypracovaného v Projektu 7. RP EU COPHES a jeho účelem je prakticky otestovat realizovatelnost tohoto protokolu ve všech zúčastněných státech, získat srovnatelná data a použít je při odhadu expozice populace vybraným noxám jak na národní, tak na evropské úrovni.

Období řešení celého projektu: 1. 9. 2010 – 1. 12. 2012

Sledovaná populace: děti věku 6 – 11 let v městské a venkovské oblasti a jejich matky do 45 let včetně

Získání účastníků: prostřednictvím škol (ve spolupráci se školou)

Období náboru účastníků, odběrů a analýz: září – prosinec 2011

1.1 Řízení studie na národní úrovni

Národní řídicí jednotka je umístěna v Státním zdravotním ústavu.

Centra studie jsou zřízena v SZÚ a v Liberci (KHS + dislokované pracoviště SZÚ).

Struktura národní řídicí jednotky a center studie:

	Státní zdravotní ústav	Liberec	Základní úkoly
	<i>Jméno</i>	<i>Jméno</i>	
Národní řídicí jednotka	prof. MUDr. Milena Černá Mgr. Andrea Krsková, Ph.D.		vedení studie, příprava materiálů, podpora (pro Prahu i Liberec)
Vedoucí terénní pracovník	MUDr. Věra Kernová		vedoucí terénní pracovník pro terénní pracovníky ze SZÚ v obou lokalitách
Centrum studie	dtto	Ing. Kateřina Forysová	řízení studie v dané oblasti
	Eva Niklová		administrativní pracovník
	Darina Srpová		administrativní pracovník
Hlavní terénní pracovníci	MUDr. Danuše Antošová	Ing. Kateřina Forysová	proškolení tazatelů, domluva ve škole, terénní práce
	Mgr. Dana Fragnerová		proškolení tazatelů, domluva ve škole, terénní práce
Ostatní terénní pracovníci	MUDr. Jaroslava Pokorná Mgr. Lenka Suchopárová Bc. Michal Ziegler	MUDr. Dana Zemanová Daniela Jansíková MUDr. Jana Pilnáčková	terénní práce

	Lenka Marková, DiS. Jiří Stupka, DiS.	Bc. Monika Němcová Milena Vitvarová	
	Anna Grafnetterová		studentka – terénní práce
Laboratorní pracovníci	Ing. Jiří Šmíd Ing. Mája Čejchanová		vytvoření Accessové databáze (Ing. Šmíd), převzetí vzorků moči a vlasů od terénních pracovníků, zvážení moči, příprava alikvótů a jejich předání do příslušné laboratoře
	RNDr. Lucie Kašparová		analýza Cd v moči
	Ing. Kateřina Wranová		analýza Cd v moči
	Ing. Karel Vrbík		analýza metabolitů ftalátů v moči
	Ing. Mája Čejchanová		analýza Hg ve vlasech
	RNDr. Jaroslav Mráz, CSc.		analýza kreatininu v moči
	RNDr. Ilona Šperlingová, CSc.		analýza kotininu v moči

2. Posouzení projektu etickou komisí

Projekt byl posouzen Etickou komisí SZÚ dne 26. 5. 2011.

Data budou kódována a nebudou obsahovat žádné osobní údaje (v souladu se zákonem o ochraně osobních dat č. 101/2000 Sb.).

3. Struktura studie, nábor a terénní práce

Výběr prostřednictvím školy.

Oblasti: Praha (ZŠ Slovenská, Praha 2)
Liberecko (ZŠ Vratislavice nad Nisou)

3.1 Populační skupiny

děti ve věku 6 – 11 let (při výběru použit rok narození, tedy děti narozené v letech 2000 – 2005):

Věková skupina	Počet chlapců	Počet dívek
6 let (*2005)	5	5
7 let (*2004)	5	5
8 let (*2003)	5	5
9 let (*2002)	5	5
10 let (*2001)	5	5
11 let (*2000)	5	5

jejich **matky** do 45 let včetně (ročník narození 1966 a mladší)

Celkem: 120 dětí a 120 matek, tzn.:

60 dětí a 60 matek z městské oblasti (Praha)

60 dětí a 60 matek z venkovské oblasti (Liberecko)

3.2 Vyřazující kritéria

věk dítěte <6 a >11 let

věk matky > 45 let

děti z nemocnic nebo dětských domovů

děti žijící méně než 5 let v lokalitě, kde probíhá odběr

děti, které žijí s matkou méně než 16 dní v měsíci

děti a matky se zdravotními problémy (chronická onemocnění jater, ledvin, slinivky břišní – hemochromatóza, Wilsonova choroba, hepatolentikulární degenerace, porfyrie, fenylketonurie, nefrotický syndrom, diabetes mellitus, diabetes insipidus)

Omezující kritérium: příliš krátké vlasy dítěte (či matky) – uvedeno v Informačním dopisu. Lze domluvit s matkou odběr vlasů i moči později, až vlasy dorostou (**nejpozději konec listopadu 2011**).

V obou lokalitách se vytvoří **Centra studie** (ve školách).

3.3 Úkoly SZÚ:

Úkol:	Kdo:
příprava terénního manuálu	vedení studie + konzultace s vedoucí a hlavními terénními pracovníci a laboratořemi
překlad dokumentů pro participanty	vedení studie
validace 10 – 15 dotazníků	hlavní terénní pracovníci
proškolení dalších terénních pracovníků	hlavní terénní pracovníci
vytvoření databáze adres a ID kódů matek a dětí pro přehlednost rozpisu návštěv v domácnosti (Excel?)	hlavní i ostatní terénní pracovníci
příprava všech materiálů pro participanty (včetně nádobek na moč, sáčků na zip, atd...)	vedení studie
domluva termínu návštěv v domácnostech	hlavní i ostatní terénní pracovníci
tvorba databáze (Access)	Ing. Šmíd
předání vzorků do laboratoří	hlavní i ostatní terénní pracovníci

3.4 Postup výběru účastníků prostřednictvím školy

Časový harmonogram realizace terénní části studie:

Úkol	Kdy	Kdo	Poznámka
požádání ředitele o povolení kontaktovat rodiče ve škole	červen 2011	hlavní terénní pracovníci + vedení studie	vysvětlení účelu a významu studie, požádání o povolení, předání informačního dopisu pro školy, letáku o sledovaných látkách, kontaktů, odkaz na web, ...
příprava informačního materiálu o projektu na webové stránky škol	srpen 2011	vedení studie	
donesení obálek s materiály do školy	konec srpna či začátek září 2011 po domluvě se	hlavní i ostatní terénní pracovníci	zjistit možnost spolupráce se školou

(Zvací dopis, Informační dopis, Informace o sledovaných látkách, Odpovědní karta*, Non-respondenční dotazník*) – určené pro všechny oslovené	školou, pro distribuci materiálu využít rodičovských schůzek nebo se dohodnout s třídními učiteli		(skladování materiálu ve škole, odevzdání Odpovědní karty učiteli, možnost schůzky s rodičem ve škole místo v domácnosti apod.)
na první třídní schůzce nebo dle situace ve škole oslovit rodiče dětí, vysvětlit význam studie a předat jim obálku s materiály	září 2011	hlavní i ostatní terénní pracovníci ve spolupráci s učiteli	
do týdne návrat Odpovědních karet do školy	září 2011	děti přinesou a odevzdají třídnímu učiteli? terénní pracovníci je pak od učitele vyzvednou?	domluvit s učiteli (ředitelem) možnost uskladnění Odpovědních karet do doby vyzvednutí
dle návratnosti Odpovědních karet vybrat požadované skupiny, ověřit vhodnost – Náborový dotazník telefonicky, domluva s matkou na osobní schůzce a na způsobu předání nádobek na moč pro matku a dítě včetně pokynů pro odběr a realizace této schůzky ve škole či v bytě	září – říjen 2011	hlavní i ostatní terénní pracovníci	telefonicky, emailem možnost předání ve škole ? – jinak nutné dvě návštěvy v domácnosti
domluva druhé návštěvy, její realizace, převzetí vzorků močí, odběr vlasů, vyplnění všech dotazníků a předání vzorků i písemných materiálů (vždy všech za celou rodinu) do laboratoře	září – listopad 2011	terénní pracovníci	telefonicky, přednostně v bytě respondentů (ale lze i ve škole)
předání ostatních materiálů, týkajících se studie, papírových i elektronických – Nonrespondentské materiály papírově, logbooky, interní kontrola elektronicky	listopad – prosinec 2011	terénní pracovníci	

* označit provizorním kódem (viz kapitola 3.5.1; provede vedení studie ve spolupráci s ostatními terénními pracovníky při přípravě obálek pro rodiče)

Obsah obálek (pro všechny oslovené):

Informační dopis
Zvací dopis

3.5 Kódování zúčastněných osob a odebraných vzorků

3.5.1 Provizorní kód

Provizorní kód obdrží každá oslovená rodina, resp. matka. Bude napsán na Dotazníku pro non-respondenty, Odpovědní kartě a obálce, ve které budou všechny dokumenty pro oslovené rodiny.

Příklad: U001, R001

Vysvětlení:

Lokalita	U (= urban, Praha) R (= rural, Liberecko)
Číslo	001, 002, 003, ... Pořadové číslo půjde v každé oblasti od 001 až do XXX všemi třídami.

3.5.2 Definitivní kód

Definitivní kód obdrží ti, kteří budou souhlasit se zařazením do studie, i ti, kteří se studie zúčastnit nechtějí, ale vyplní Dotazník pro non-respondenty, nebo alespoň Odpovědní kartu. Jeho číslo bude odvozeno od provizorního kódu.

Příklad:

rodina s provizorním kódem U001 dostane definitivní kód v podobě CZU001C (dítě) a CZU001M (matka)

Vysvětlení:

Pozice	Význam
1. a 2.	dvoupísmenná zkratka státu dle Eurostatu - CZ
3.	označení oblasti (R = venkovská; U = městská)
4., 5. a 6.	trojmístné pořadové číslo (001;008, atd.)
7.	označení člena rodiny (M = matka; C = dítě);
Příklad:	CZU001M, CZR001C

Definitivní kód bude uveden na:

Odpovědní kartě

Non-respondentském dotazníku

Náborovém dotazníku – vyplňuje se elektronicky a vytiskne se, tím se stane součástí „papíru“

Základním dotazníku

Informovaném souhlasu

odběrových nádobkách na moč (kód napsat obyčejnou tužkou/propiskou na štítek a tento štítek přelepit průhlednou izolepou tak, aby byl zcela překryt)

na obálce (zkumavce) se vzorky vlasů

dotaznicích pro odběr moči pro matku i dítě

dotaznicích pro odběr vlasů pro matku i dítě

Protokolární tabulce

podle potřeby i na dalších materiálech (např. Interní kontrola kvality)

3.6 Postup po návratu odpovědních karet s vyjádřením souhlasu s účastí ve studii

3.6.1 Po návratu Odpovědních karet s ochotou účasti ve studii:

- Vybrat souhlasné odpovědi
- Vyhodnotit počet a pohlaví dětí v jednotlivých věkových kategoriích
- Souhlasícím rodinám přidělit definitivní kód (viz 3.5.2) a kód zaznamenat na odpovědní kartu a do Protokolární tabulky (Protokolární tabulka je pro osoby, které souhlasí, v elektronické podobě. Před vyplňováním je nutno si ji vytisknout.).
- Připravit seznam souhlasících matek včetně kontaktů na ně.
- Souhlasící matky oslovit telefonicky či e-mailem a prověřit, zda odpovídají požadavkům studie (viz vyřazovací kritéria). Záznam tohoto hovoru s každou matkou bude uveden v Náborovém dotazníku. Náborové dotazníky označené definitivním kódem budou vyplněny elektronicky, vytisknou se a odevzdají se společně se vzorky nejpozději v den bezprostředně následující po odběru.

3.6.2 V případě návratu Odpovědní karty a Dotazníku pro non-respondenty nebo alespoň jednoho z těchto dokumentů (neochota účasti ve studii):

Přidělit definitivní kód, uvést jej na Odpovědní kartu a Dotazník pro non-respondenty.

Založit Protokolární tabulku a dle možností ji vyplnit (pro non-respondenty je protokolární tabulka namnožena v papírové podobě).

4. Návštěvy v domácnosti

Domluva návštěvy v domácnosti:

je třeba zaznamenat kontakt s matkou a domluvenou hodinu do protokolární tabulky a do databáze adres.

Před každou návštěvou v domácnosti překontrolovat, zda jsou připraveny všechny písemné materiály a pomůcky pro návštěvu (Interní kontrola kvality).

4.1 Návštěva v domácnosti č. 1

Matce souhlasící s účastí předat dle dohody při 1. osobním setkání v rodině nebo ve škole:

- Písemný informovaný souhlas (s poslední stránkou ve dvojím vyhotovení) a převzít jej od ní vyplněný.
- Nádobky na moč pro matku a pro dítě označené definitivním kódem (vysvětlit matce, která nádobka je pro ni a která pro dítě).
- 2 uzavíratelné sáčky na nádobky s močí.
- Jednorázové rukavice pro případ potřeby při odběru moči.
- Návod na odběr vzorku ranní moči + matku upozornit, aby ranní vzorky moči uložila v chladničce do doby odevzdání terénnímu pracovníkovi.
- Matku je dále nutno předem upozornit na otázky, které budou po odběru zaznamenány v dotazníku na odběr moči (Dotazník pro odběr první ranní moči a dále vysvětlující prezentace). Jsou uvedeny též na návodu na odběr vzorku moči.

4.2 Návštěva v domácnosti č. 2

Při návštěvě v domácnosti č.2:

Převzetí vzorků ranní moči matky a dítěte, kontrola ID na odběrových nádobkách.

Uložení vzorků moči do chladicí tašky.

Vyplnění Dotazníků pro odběr moči pro matku i dítě.

Odebrání vzorku vlasů matky a dítěte podle SOP. Pro stanovení rtuti ve vlasech je potřeba minimální množství vlasů 0,1 – 0,2 g (viz ukázka v plastové nádobce).

Vyplnění Dotazníků odběru vlasů matky a dítěte.

Vyplnění Základního dotazníku s přihlédnutím k instrukcím v Návodu pro tazatele a ke Kategoriím frekvencí.

Na konci návštěvy, až budou odebrány všechny vzorky a vyplněny všechny potřebné dotazníky, předat matce dárek oproti podpisu (zaznamenat na poslední stránku Protokolární tabulky (datum, **kdo předal** – terénní pracovník, **kdo převzal** – matka).

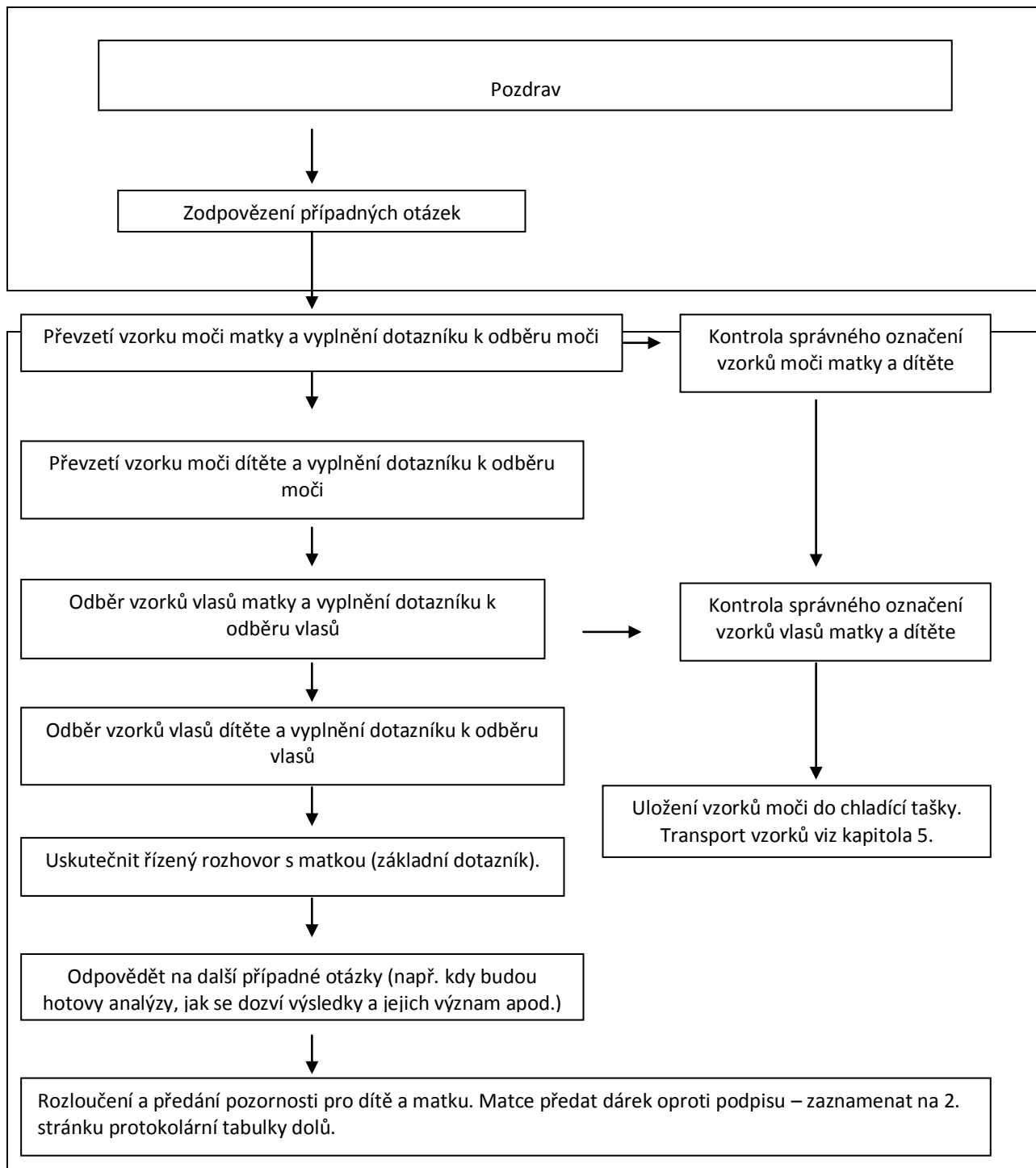
V případě, že se matka rozhodne v průběhu návštěvy odstoupit ze studie, vyplní **formulář o odstoupení**. Tento formulář se vyplní i v následujících případech:

- pokud matka nebude chtít odpovědět na některou z povinných otázek v Základním dotazníku,
- pokud neodevzdá moč či vlasy své či svého dítěte a nebo
- pokud nebude souhlasit s body 1 – 3 a 5 – 6 na poslední stránce informačního souhlasu, a proto bude vyřazena ze studie.

V tomto případě by bylo dobré s matkou vyplnit Dotazník pro non-respondenty, bude-li to možné.

Odstoupí-li matka ze studie, rodina nemůže obdržet dárek! (máme je jen pro respondenty)

Schéma postupu při 2. návštěvě v domácnosti



Náplň práce terénního pracovníka (prezentace).

Každý pracovník bude mít u sebe tzv. **log-book** (sešit), do kterého bude zaznamenávat poznámky z návštěv.

4.3 Základní dotazník

Základní dotazník bude vyplněn s matkou při návštěvě v domácnosti.

V základním dotazníku by mělo být vyplněno minimálně 80 % otázek.

V případě, že matka neodpoví na některou z níže uvedených povinných otázek, ukončit rozhovor a matku i dítě vyřadit ze studie. Následně s matkou vyplnit formulář o odstoupení ze studie.

Povinné otázky jsou:

Otázka	Důvod
Jak často jíte Vy /nebo Vaše dítě ryby/rybí výrobky (Otázky B6-B9)	Důležité pro referenční hodnoty pro rtuť.
Kouří někdo ve Vašem bytě? (Otázka C1)	Může sloužit jako indikátor pro stanovení referenčních hodnot pro kotinin.
○ Kouříte? (Otázka C4) ○ Kolik nyní průměrně za den vykouříte? (Otázka C5) ○ Kouří Vaše dítě? (Otázka C6)	Informace o aktivním kouření mohou být potřebné pro odvození referenčních hodnot pro kadmium a kotinin.
Máte (nebo Vaše dítě) amalgamové zubní výplně? (Otázky D5 a D6)	Důležité pro referenční hodnoty pro rtuť.
Jaké máte vzdělání? (Otázka F6)	Indikátor sociálně-ekonomického statusu.

4.4 Protokolární tabulka

Protokolární tabulka je určena pro rodinu. **Tabulka se liší** pro respondenty a ty, kteří se neúčastní!!

Obsahuje: adresu a telefonní číslo rodiny
ID kódy matky a dítěte
informace o náboru (zájem – nezájem, důvod...)
informace o domluvených schůzkách
informace o odebraných vzorcích a dotaznících a dalších dokumentech

Měla by být vyplněna pro osoby, které se studie účastní, ale i pro osoby, které se účastnit nechtějí, ale odevzdají vyplněný Dotazník pro non-respondenty, nebo alespoň Odpovědní kartu.

Je vytištěna pro osoby, které nesouhlasí s účastí ve studii.

Pro osoby, které souhlasí, je nutno jí předem vytisknout (byly provedeny menší změny – na 1. stránce vpravo nahoře a na poslední stránce úplně dole).

Terénní pracovníci po skončení návštěvy dovyplní:

- Protokolární tabulku (stranu 2). (Na 2. straně protokolární tabulky úplně dole bude záznam o předání dárku.)
- formuláře Interní kontroly kvality – není namnožen, vyplňovat elektronicky. Jsou pro každou rodinu, ne pro každého člověka.
1. stránku dotazníku „Příjem a registrace vzorků“

5. Zacházení s odebranými vzorky

5.1 Transport vzorků

Vzorky moči označené kódem a vložené do uzavřených plastových sáčků vložit do chladicí tašky s dostatečným počtem chladících vložek.

Další postup bude rozdílný pro Prahu a pro Liberec:

Praha:

Mrazicí vložky jsou k vyzvednutí u Ing. Šmída nebo Ing. Čejchanové (kontakty jsou uvedeny níže). Před návštěvou domácnosti terénní pracovník informuje přijímajícího laboratorního pracovníka o termínech

plánovaných návštěv v domácnosti a domluví s ním předpokládanou dobu dodání vzorků. Kontakty jsou uvedeny zde:

Ing. Jiří Šmíd	267 08 26 39
Ing. Mája Čejchanová	267 08 23 42 267 08 23 15

Terénní pracovník vyplní první stránku protokolu „Příjem vzorků a registrace a předá vzorky moči a vlasů spolu s písemnými materiály uvedenými v této příloze (podepsaný Informovaný souhlas a vyplněné následující dotazníky: Náborový dotazník, Základní dotazník, Dotazníky pro odběr moči matky a dítěte, Dotazníky pro odběr vlasů matky a dítěte, Protokolární tabulku) a případné další dokumenty přejímajícímu laboratornímu pracovníkovi.

Vzorky moči, které není možno předat týž den, se ponechají v chladicí tašce s namraženými mrazicími vložkami, případně se vloží přes noc do lednice a předají se přejímajícímu laboratornímu pracovníkovi se všemi písemnostmi nejpozději druhý den po odběru.

Vlasy lze uchovávat při pokojové teplotě. Budou uchovány v obálce (delší vlasy) či zkumavce (krátké vlasy) a vloženy do zip-sáčku. Budou transportovány společně s písemnými materiály a vzorky moči.

Liberec: (návrh - pracovníci KHS postup upraví podle jejich možností s tím, že vzorky moči musí být nejpozději třetí den po odběru v SZÚ)

Terénní pracovník informuje každé pondělí přijímajícího laboratorního pracovníka o časovém plánu návštěv v domácnosti. Kontakty jsou uvedeny zde:

Ing. Jiří Šmíd	267 08 26 39
Ing. Mája Čejchanová	267 08 23 42 267 08 23 15

Odebrané vzorky moči se v chladících taškách transportují na pracoviště KHS, kde se vzorky uloží do chladničky až do doby transportu do SZÚ. Chladicí vložky se dají znovu namrazit.

Současně se připraví k transportu všechny písemné materiály (podepsaný Informovaný souhlas, vyplněný Náborový dotazník, Základní dotazník, Dotazníky pro odběr moči matky a dítěte, Dotazníky pro odběr vlasů matky a dítěte, Protokolární tabulka) a případné další písemné materiály. Terénní pracovník vyplní i první stránku dotazníku „Příjem vzorků a registrace“.

Vzorky moči budou vždy ve čtvrtek ráno nebo nejpozději dopoledne transportovány služebním autem KHS Liberec do SZÚ v chladících taškách s dostatečným počtem namražených chladicích vložek. Současně budou v obálkách dodány i všechny požadované písemné materiály (viz výše). V den transportu ráno nebo ještě lépe den předem terénní pracovník informuje přejímajícího laboratorního pracovníka a vedení studie v SZÚ o tom, zda, kolik a kdy asi budou vzorky do SZÚ převezeny.

Pokud budou vzorky odebírány každý den, je nutný transport 2x týdně.

Vlasy lze uchovávat při pokojové teplotě. Budou uchovány v obálce (delší vlasy) či zkumavce (krátké vlasy) a vloženy do zip-sáčku. Budou transportovány společně s písemnými materiály a vzorky moči.

5.2 Postup po předání vzorků moči a vlasů do laboratoře

Po předání vzorků do laboratoře:

Laboratorní pracovníci vyplní 2 dotazníky:

- 1) **Příjem vzorků a registrace** – kromě první stránky (ta bude již vyplněna terénním pracovníkem)
- 2) **poslední stránku** dotazníku „Sběr vzorku první ranní moči“

dále:

- 3) zváží celkové množství moči a zaznamenají do dotazníku
- 4) připraví alikvóty moči pro jednotlivé analýzy
- 5) přijmou též vzorky vlasů
- 6) vyplní Průvodky pro vzorky pro každý měřený analyt (Cd, metabolity ftalátů, kreatinin, kotinin a Hg) ve dvou vyhotoveních (jeden si ponechají, druhý odevzdají přijímací laboratoři). Průvodky mohou být i pro více vzorků (nemusí

být pro jeden vzorek, resp. jeden pár matka-dítě). Záleží na tom, kolik jich najednou přijmou od terénních pracovníků. Průvodky budou mít laboratorní pracovníci k dispozici v elektronické podobě.

Postup při přípravě alikvótů:

Celkem bude 5 alikvótů (a tedy 5 průvodek pro vzorky) – viz tabulka:

analýza	potřebné množství	<u>stav pro předání ještě domluvit a ověřit s příslušnou laboratoří – kontakty jsou uvedeny níže</u>	nádobka
stanovení kadmia	10 ml	nezmrazené či zmrazené	plastová zkumavka
stanovení metabolitů ftalátů	5 ml	nezmrazené	skleněná nádobka (dodá laboratoř Ing. Vrbíka)
stanovení kreatininu	5 ml	nezmrazené	plastová zkumavka
stanovení kotininu	10 ml	nezmrazené	plastová zkumavka
pro biobanku	zbytek v původní lahvičce	zamrazit	původní plastová nádobka

Označit nádobky určené pro analýzu jednotlivých látek příslušným kódem a podoznačením o jakou analýzu se jedná.

Pro stanovení rtuti ve vlasech je potřeba minimální množství vlasů 0,1 – 0,2 g.

6. Sdělení výsledků participantům

Pokud budou mít participantů zájem o sdělení výsledků, který vyjádří zaškrtnutím v informovaném souhlasu, budou jim po skončení analýz výsledky oznámeny dopisem, který bude obsahovat výsledky a jejich posouzení ve vztahu k referenčním a limitním hodnotám (pokud existují). Dopis připraví vedení studie do konce školního roku 2011/2012. Bylo by vhodné, aby terénní pracovník na protokolární tabulku pro přehlednost uvedl, zda participant má či nemá zájem o sdělení výsledků – zaškrtnutím jedné z možností na 1. stránce v pravém horním rohu.

7. Přehled příloh

Základní informace o projektu

Informace pro média

Vyjádření etické komise

Dopis škole – Praha

Dopis škole – Liberec

Informační dopis

Zvací dopis

Dotazník pro non-respondenty

Odpovědní karta

Informace o sledovaných látkách

Informovaný souhlas

Protokolární tabulka

Interní kontrola kvality

Náborový dotazník

Návod pro odběr vzorku ranní moči

Dotazník pro sběr vzorku první ranní moči

Prezentace – přehled odběru vzorku ranní moči

Prezentace – přehled odběru vzorku vlasů

Dotazník pro sběr vzorku vlasů

Základní dotazník
Podklady pro tazatele (vysvětlení otázek Základního dotazníku)
Seznam frekvenčních kategorií pro Základní dotazník
Formulář o odstoupení ze studie
Prezentace – přehled náplně práce terénního pracovníka
Dotazník Příjem a registrace vzorků
Informace o studii na webové stránky škol

8. Kontakty:³

na vedení studie a terénní pracovníky v Praze

na terénní pracovníky v Liberci

na laboratorní pracovníky

³ Kontakty byly z důvodu ochrany osobních údajů jednotlivých pracovníků z této přílohy vyjmuty. V originálních dokumentech byly samozřejmě obsaženy.

Příloha č. 9

Protokolární tabulka



Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale

Studie DEMOCOPHES Protokolární tabulka

		Zájem o výsledky:	ano	ne
	jméno	ID - kód vzorku		
dítě	-----		
matka	-----		
adresa			
telefon	domů: práce: mobil:			
e-mail			

Část A: pro všechny předem vybrané potenciální účastníky

A1. Pozvánka	datum (den.měsíc.rok)	<i>K tomuto formuláři přiložte Odpovědní kartu</i>
předán zvací dopis	--. --. 201_	
obdržen odpovědní lístek/email/zavolání	--. --. 201_	
		o definitivní odmítnutí ⇒ nekontaktovat! o kontakt akceptován

A2. Kontakty pro nábor

				datum (den.měsíc.rok)	čas (hod:min)	Výsledek
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--. --. 201_	--:--
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--. --. 201_	--:--
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--. --. 201_	--:--
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--. --. 201_	--:--
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--. --. 201_	--:--

A3. Výsledek náboru

K nezastižení	<input type="radio"/>	tazatel: prosím podepište ve spodní části další stránky ⇒ přejděte na další str.
Nevhodný	<input type="radio"/>	
Neochota k účasti	<input type="radio"/>	
Souhlas s účastí	<input type="radio"/>	
non-responder-dotaz.: <input type="radio"/> ano <input type="radio"/> ne		

Část B: pouze pro účastníky studie**B1. Schůzky pro rozhovor a odběr vzorku**

	doma	v centru studie	datum (den.měsíc.rok)	čas (hod:min)	poznámky
první	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___.201__	__:__
změna	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___.201__	__:__
změna	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___.201__	__:__

B2. Předání

	datum (den.měsíc.rok)
2 nádoby pro odběr moči a pokyny k odběru	___.201__

B3. Sebrané položky

	sebrané	nesebrané	poznámky
písemný informovaný souhlas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vzorky			
vzorek moči – dítě	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek vlasů – dítě	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek moči – matka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek vlasů – matka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dotazníky			
vzorek moči – dítě	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek vlasů – dítě	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek moči – matka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vzorek vlasů – matka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
základní dotazník	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
náborový dotazník	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

C1. Potvrzení tazatele

Tímto potvrzují správné ukončení úkolu a správnost zápisů.

ID tazatele: ____ Datum rozhovoru: ___.201__ Podpis:

Dárek – poukázky na 100 a 50 Kč

předán dne:.....

podpis tazatele:.....

podpis matky:.....

Příloha č. 10

Základní dotazník



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

Studie DEMOCOPHES

Základní dotazník

ID dítěte	_____
ID matky	_____
Datum (<i>rozhovoru</i>)	_____.201_
ID tazatele	__
Podpis tazatele	

A. Bydliště a jeho okolí

1.	Kdy byla postavena budova, ve které v současné době bydlíte?	
	rok	-----
	nevím	○

2.	Kolik metrů čtverečních obytné plochy má váš byt/dům?	<i>m², bez desetinných míst</i>
	m ²	---

3.	V jaké oblasti je váš byt/dům lokalizován?	<i>Označte pouze jednu možnost!</i>
	centrum města	○
	nedaleko centra	○
	předměstí	○
	průmyslová oblast	○
	venkov/vesnice	○
	nevím	○
	<i>Převládající situaci okolo vašeho bydliště.</i>	

4.	Je v okruhu 50 m od Vašeho bydliště některý z následujících provozů?	<i>Prosím, označte v každém řádku! Pokud dotazovaný nedokáže odpovědět, obhlédněte okolí po skončení rozhovoru sami.</i>	
		ano	ne
	A. provoz na zpracování kovů (např. zámečnictví, výroba ocelových konstrukcí)	○	○
	B. skládka kovového odpadu	○	○
	C. spalovna odpadu	○	○
	D. podniky používající rozpouštědla (např. výroba barev a laků, natěračství)	○	○
	E. skládka odpadů	○	○

5.	Jaký je hlavní způsob vytápění Vašeho bytu/domu?		<i>Označte pouze jednu možnost!</i>
	A. samostatná kamna v každém pokoji	<input type="radio"/>	
	B. etážové topení (kotel v bytě)	<input type="radio"/>	
	C. ústřední topení (jeden kotel v domě)	<input type="radio"/>	
	D. dálkové vytápění (žádný kotel v domě)	<input type="radio"/>	
	E. nevím	<input type="radio"/>	

6.	Jaký hlavní zdroj energie používáte na vaření? Jaký je Váš hlavní zdroj energie pro vytápění?	<i>Je možno označit více než 1 odpověď v každém sloupci.</i>	
		vaření	topení
	A. nafta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	B. zemní plyn/ propanbutan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	C. uhlí, dřevěné uhlí, dřevo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	D. elektrická energie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	E. geotermální energie		<input type="radio"/>
	F. solární energie		<input type="radio"/>
	G. jiný	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	jaký?	
	H. nevím	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.	Jsou ve Vašem bytě/domě používána další (přídavná) topná tělesa na dřevo/uhlí? Např. kachlová kamna, lázeňská kamna, krby...	
	ano	<input type="radio"/>
	ne	<input type="radio"/>

8.	Byl Váš byt/dům v posledním roce vymalován či upraven?		<i>Malování stěn, nové podlahy nebo dlaždice.</i>
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>před kolika měsíci?</i>		--

9.	Byl váš byt/dům v posledních dvou letech renovován?		<i>Např. výměna oken, stoupaček, kanalizace, posun příčky, půdní vestavba.</i>
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>před kolika měsíci?</i>		--

10.	Máte ve vašem bytě/domě na podlahách PVC? <i>Poznámka: nemáme na mysli linoleum!</i>		
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>kolik m²?</i>	---	
	nevím	<input type="radio"/>	

11.	Máte ve vašem bytě/domě PVC tapety?		
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>kolik m²?</i>	---	
	nevím	<input type="radio"/>	

B. Výživa

1.	Jaký je váš hlavní zdroj vody, kterou pijete (včetně přípravy kávy a čaje)?		<i>Označte pouze jednu možnost!</i>
	A. veřejný vodovod B. balená voda C. vlastní studna/soukromý vodovod D. nevím	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	

2.	Jaký je váš hlavní zdroj vody na vaření?		<i>Označte pouze jednu možnost!</i>
	A. veřejný vodovod B. balená voda C. vlastní studna/soukromý vodovod D. nevím	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	

3.	Jak často pijete alkohol? Odhadněte podle situace v posledním roce.								<i>Sklenice piva obvykle obsahuje 0.5 l, sklenice vína 0.2 l a destilátů do 0.04 l. Prosím, označte v každém řádku!</i>
		≥ 1 sklenice za den	5-6 sklenic za týden	2-4 sklenice za týden	1 sklenice za týden	1-3 sklenice za měsíc	<1 sklenice za měsíc	nikdy	
	A. Pivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. Víno, ovocné víno, šumivé víno	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. Destiláty	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

4.	Jak často jste v průběhu uplynulých 4 týdnů konzumovala tyto potraviny?								Prosím označte v každém řádku!
		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1 x za týden	2-3x za měsíc	1 x za měsíc	téměř nikdy	
	A. rýže	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. maso/uzeniny	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. vnitřnosti (játra, ledviny, brzlík, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. zvěřina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. houby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. pomazánka z lískových oříšků	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. mražené hotové pokrmy/ rychlé občerstvení (např. mražená pizza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. mléko	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	I. sýr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	J. pokrmy z obilovin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	K. čokoláda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	L. zmrzlina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	M. potrava z místních zdrojů (ovoce/ zelenina (vč. brambor) z vlastní zahrady/ze zahrady příbuzných/přá- tel)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	N. jídlo podávané v závodní jídelně/kantýně	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	O. žvýkačka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

5.	Jak často vaše dítě v průběhu uplynulých 4 týdnů konzumovalo tyto potraviny?								Prosím označte v každém řádku!
		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1x za týden	2-3x za měsíc	1x za měsíc	téměř nikdy	
	A. rýže	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. maso/uzeniny	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. vnitřnosti (játra, ledviny, brzlík, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. zvěřina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. houby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. pomazánka z lískových oříšků	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. mražené hotové pokrmy/ rychlé občerstvení (např. mražená pizza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. mléko	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	I. sýr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	J. pokrmy z obilovin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	K. čokoláda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	L. zmrzlina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	M. potrava z místních zdrojů (ovoce/ zelenina (vč. brambor) z vlastní zahrady/ze zahrady příbuzných/přá- tel)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	N. jídlo podávané ve školní jídelně	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	O. žvýkačka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

6.	Jak často jste konzumovala v průběhu uplynulých 4 týdnů ryby/rybí produkty?							
		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1x za týden	2-3x za měsíc	1x za měsíc	téměř nikdy
	A. ryby/mořské plody (např. tuňák v salátu nebo v sendviči/na pizze, krevetový koktejl, mořské řasy, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.	Jak často jste konzumovala v průběhu uplynulých 4 týdnů následující <u>rybí produkty</u> ?								Prosím označte v každém řádku!
		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1x za týden	2-3x za měsíc	1x za měsíc	téměř nikdy	
	B. mořské ryby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. mořské plody	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. sladkovodní ryby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. jiné mořské produkty (např. mořské řasy)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

8.	Jak často vaše dítě konzumovalo v průběhu uplynulých 4 týdnů ryby/rybí produkty?
----	--

		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1x za týden	2-3x za měsíc	1x za měsíc	téměř nikdy
	A. ryby/mořské plody (<i>např. tuňák v salátu nebo v sendviči/ na pizze, krevetový koktejl, mořské řasy, atd.</i>)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9.	Jak často vaše dítě konzumovalo v průběhu uplynulých 4 týdnů následující <u>rybí</u> produkty?								Prosím označte v každém řádku!
		několikrát denně	denně	několikrát týdně	1x za týden	2-3x za měsíc	1x za měsíc	téměř nikdy	
	B. mořské ryby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. mořské plody	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. sladkovodní ryby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. jiné mořské produkty (např. mořské řasy)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

C. Kouření

1.	Kouří někdo ve Vašem bytě?		<i>Prosím, přejděte na otázku č. 4!</i>
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	

2.	Kolik osob obvykle kouří ve vašem bytě?		
	počet osob	--	

3.	Kolik cigaret/doutníků/dýmek se za den obvykle vykouří ve vašem bytě? Prosím, pokud nevíte přesně, odhadněte.		
	cigaret/doutníků/dýmek za den	---	

4.	Kouříte?		<i>Přejděte, prosím, k otázce č. 6!</i>
	ano, denně	<input type="radio"/>	
	ano, příležitostně	<input type="radio"/>	
	ne, přestala jsem kouřit ...	<input type="radio"/>	
	před kolika lety	--	
	před kolika měsíci	--	
	ne, nikdy jsem nekouřila	<input type="radio"/>	

5.	Kolik nyní průměrně za den vykouříte:		<i>Je možno uvést více odpovědí.</i>
	Počet		
	A. cigaret	--	
	B. doutníků/ doutníčků (malých doutníků) C. dýmek	-- -- --	

6.	Kouří vaše dítě?		
	ano, denně	<input type="radio"/>	
	ano, příležitostně	<input type="radio"/>	
	ne, přestalo kouřit...	<input type="radio"/>	
	před kolika měsíci	--	
	ne, nikdy nekouřilo	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

7.	Jak často kouří návštěvy u vás doma? <i>Např. pokud něco slavíte nebo při jiných příležitostech.</i>	
	denně	<input type="radio"/>
	4-6 x týdně	<input type="radio"/>
	2-3 x týdně	<input type="radio"/>
	jednou týdně	<input type="radio"/>
	méně často	<input type="radio"/>
	nikdy	<input type="radio"/>
	nevím	<input type="radio"/>

8.	Jak často jste vystavena tabákovému kouří ve vnitřních prostorech?						<i>Prosím, označte v každém řádku!</i>	
		denně	4-6x týdně	2-3x týdně	1x týdně	méně často		nikdy
	A. doma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	B. u přátel/ příbuzných/ sousedů	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	C. v restauracích, v cukrárnách, hospodách, na diskotékách, ve sportovních klubech, apod.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	D. v práci	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	E. v autě, autobuse, vlaku a dalších dopravních prostředcích	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	F. jinde: (kde?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

9.	Jak často je vaše dítě vystaveno tabákovému kouří ve vnitřních prostorech?						<i>Prosím, označte v každém řádku!</i>	
		denně	4-6x týdně	2-3x týdně	1x týdně	méně často		nikdy
	A. doma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	B. u přátel/ příbuzných/ sousedů	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	C. v restauracích, v cukrárnách, hospodách, na diskotékách, ve sportovních klubech, apod.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	D. na pracovišti rodičů	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	E. v autě, autobuse, vlaku a dalších dopravních prostředcích	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	F. jinde: (kde?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

D. Způsob života a expozice

1.	Jak často používáte...?	(téměř) každý den	asi každý druhý den	asi 1 x týdně	méně často/ nikdy	Prosím, označte v každém řádku!
	A. make up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. oční make up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. šampón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. přípravky na úpravu vlasů	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. tělová mléka, krémy (např. krémy na ruce, balzám na rty, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. voňavky (parfémy, toaletní vody, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. deodoranty	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. masážní olej	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	I. lak na nehty	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

2.	Jak často vaše dítě používá...?	(téměř) každý den	asi každý druhý den	asi 1 x týdně	méně často/ nikdy	Prosím, označte v každém řádku!
	A. make up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. oční make up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. šampón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. přípravky na úpravu vlasů	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. tělová mléka, krémy (např. krémy na ruce, balzám na rty, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. voňavky (parfémy, toaletní vody, atd.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. deodoranty	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. masážní olej	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	I. lak na nehty	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

3.	Použila jste někdy přípravky na bělení kůže?		Prosím, uveďte počet let nebo měsíců od posledního použití.
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Jak je to dlouho?</i>		
	před kolika lety	--	
	před kolika měsíci	--	
	<i>název produktu (pokud víte):</i>	

4.	Použilo vaše dítě někdy přípravky na bělení kůže?		Prosím, uveďte počet let nebo měsíců od posledního použití.
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Jak je to dlouho?</i>		
	před kolika lety	--	
	před kolika měsíci	--	
	<i>název produktu (pokud víte):</i>	

5.	Máte amalgamové zubní výplně?		
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>kolik?</i>	--	
	ne	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

6.	Má vaše dítě amalgamové zubní výplně?		
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>kolik?</i>	--	
	ne	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

7.	Kolik času (průměrně) denně strávíte v autě? <i>Týká se všech aut, která používáte soukromě i pracovně v pracovní dny i o víkendu.</i>		<i>pokud < 1 hodinu, prosím, vyplňte nulu = 0 a upřesněte minuty</i>
	__ hodin	__ minut	

8.	Kolik času (průměrně) denně stráví vaše dítě v autě? <i>Týká se všech aut, která používáte soukromě i pracovně v pracovní dny i o víkendu.</i>		<i>pokud < 1 hodinu, prosím, vyplňte nulu = 0 a upřesněte minuty</i>
	__ hodin	__ minut	

9.	Jak staré je auto, které používáte nejčastěji?		
	let	__	
	měsíců	__	

10.	Jak staré je auto, ve kterém tráví vaše dítě nejvíce času?		
	let	__	
	měsíců	__	

11.	Byl někdy ve Vaší domácnosti rozbit rtuťový teploměr?		
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Jak je to dlouho?</i>	__ roky __ měsíce __ dny	
	ne	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

12.	Byla někdy ve Vaší domácnosti rozbita úsporná žárovka?		
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Jak je to dlouho?</i>	__ roky __ měsíce __ dny	
	ne	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

13.	Pracuje někdo ve Vaší domácnosti s pájkou? <i>(např. jako kutil, ...)</i>		
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	

14.	Pracoval někdo ve Vaší domácnosti pravidelně v uplynulých 4 týdnech s následujícími materiály? (např. jako kutil, ...)			<i>Prosím, označte v každém řádku.</i>
		ano	ne	
	A. kovy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. barvy/ nátěry	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. maziva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

15.	Jak často jste během uplynulého týdne nosila ochranné plastové rukavice podobné gumovým (ne latexové)?		
	denně	<input type="radio"/>	
	méně než denně	<input type="radio"/>	
	nikdy	<input type="radio"/>	

16.	Jak často si v minulém týdnu vaše dítě hrálo s hračkami z měkčeného plastu? (včetně hraček mimo domov)		
	denně	<input type="radio"/>	
	méně než denně	<input type="radio"/>	
	nikdy	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	

17.	Kolik času denně vaše dítě stráví venku? Zvažte normální školní den v průběhu uplynulých 12ti měsíců.		
	v létě	__ hodin __ minut	
	v zimě	__ hodin __ minut	

E. Zaměstnání

1.	Jaké je vaše odborné vzdělání?	
	

2.	Jaké je vaše současné hlavní zaměstnání?					
					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 35%;">A. nezaměstnaná/ žena v domácnosti/studující</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>B. v přípravě na zaměstnání</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> </table>	A. nezaměstnaná/ žena v domácnosti/studující	<input type="radio"/>	B. v přípravě na zaměstnání	<input type="radio"/>	<p><i>Pokud je odpověď A: prosím, přejděte do sekce F!</i></p> <p><i>Pokud je odpověď B: prosím, pokračujte otázkou č. 3.</i></p>
A. nezaměstnaná/ žena v domácnosti/studující	<input type="radio"/>					
B. v přípravě na zaměstnání	<input type="radio"/>					

3.	Do jakého průmyslového sektoru toto povolání patří?																																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>A. Zemědělství, lesnictví a rybářství</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>B. Těžba a dobývání</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>C. Zpracovatelský průmysl</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>D. Výroba a rozvod elektřiny, plynu, tepla a klimatizovaného vzduchu</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>E. Zásobování vodou; činnosti související s odpadními vodami, odpady a sanacemi</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>F. Stavebnictví</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>G. Velkoobchod a maloobchod, opravy a údržba motorových vozidel</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>H. Doprava a skladování</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>I. Ubytování, stravování a pohostinství</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>J. Informační a komunikační činnosti</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>K. Peněžnictví a pojišťovnictví</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>L. Činnosti v oblasti nemovitostí</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>M. Profesní, vědecké a technické činnosti</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>N. Administrativní a podpůrné činnosti</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>O. Veřejná správa a obrana, složky zabezpečení státu (např. státní zaměstnanec, hasiči, policie, armáda, apod.)</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>P. Vzdělávání</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>Q. Zdravotní a sociální péče</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>R. Kulturní, zábavní a rekreační činnosti</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> <tr><td>S. Ostatní činnosti</td><td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td></tr> </table>	A. Zemědělství, lesnictví a rybářství	<input type="radio"/>	B. Těžba a dobývání	<input type="radio"/>	C. Zpracovatelský průmysl	<input type="radio"/>	D. Výroba a rozvod elektřiny, plynu, tepla a klimatizovaného vzduchu	<input type="radio"/>	E. Zásobování vodou; činnosti související s odpadními vodami, odpady a sanacemi	<input type="radio"/>	F. Stavebnictví	<input type="radio"/>	G. Velkoobchod a maloobchod, opravy a údržba motorových vozidel	<input type="radio"/>	H. Doprava a skladování	<input type="radio"/>	I. Ubytování, stravování a pohostinství	<input type="radio"/>	J. Informační a komunikační činnosti	<input type="radio"/>	K. Peněžnictví a pojišťovnictví	<input type="radio"/>	L. Činnosti v oblasti nemovitostí	<input type="radio"/>	M. Profesní, vědecké a technické činnosti	<input type="radio"/>	N. Administrativní a podpůrné činnosti	<input type="radio"/>	O. Veřejná správa a obrana, složky zabezpečení státu (např. státní zaměstnanec, hasiči, policie, armáda, apod.)	<input type="radio"/>	P. Vzdělávání	<input type="radio"/>	Q. Zdravotní a sociální péče	<input type="radio"/>	R. Kulturní, zábavní a rekreační činnosti	<input type="radio"/>	S. Ostatní činnosti	<input type="radio"/>	<p><i>Nepředčítejte tázané celý seznam, pouze zaškrtněte, co Vám řekne.</i></p> <p><i>Pokud tázaná nedokáže odpovědět, nasměrujte ji podle konkrétního povolání.</i></p>
A. Zemědělství, lesnictví a rybářství	<input type="radio"/>																																							
B. Těžba a dobývání	<input type="radio"/>																																							
C. Zpracovatelský průmysl	<input type="radio"/>																																							
D. Výroba a rozvod elektřiny, plynu, tepla a klimatizovaného vzduchu	<input type="radio"/>																																							
E. Zásobování vodou; činnosti související s odpadními vodami, odpady a sanacemi	<input type="radio"/>																																							
F. Stavebnictví	<input type="radio"/>																																							
G. Velkoobchod a maloobchod, opravy a údržba motorových vozidel	<input type="radio"/>																																							
H. Doprava a skladování	<input type="radio"/>																																							
I. Ubytování, stravování a pohostinství	<input type="radio"/>																																							
J. Informační a komunikační činnosti	<input type="radio"/>																																							
K. Peněžnictví a pojišťovnictví	<input type="radio"/>																																							
L. Činnosti v oblasti nemovitostí	<input type="radio"/>																																							
M. Profesní, vědecké a technické činnosti	<input type="radio"/>																																							
N. Administrativní a podpůrné činnosti	<input type="radio"/>																																							
O. Veřejná správa a obrana, složky zabezpečení státu (např. státní zaměstnanec, hasiči, policie, armáda, apod.)	<input type="radio"/>																																							
P. Vzdělávání	<input type="radio"/>																																							
Q. Zdravotní a sociální péče	<input type="radio"/>																																							
R. Kulturní, zábavní a rekreační činnosti	<input type="radio"/>																																							
S. Ostatní činnosti	<input type="radio"/>																																							

4.	Upřesněte, prosím, Váš obor.	
	
	

5.	Kdy jste začala pracovat v uvedeném oboru?		
	rok	-----	

6.	Jaké je vaše pracovní prostředí v uvedeném zaměstnání?		
	A. kanceláře, školy, školky, knihovny, atd.	<input type="radio"/>	
	B. výrobní haly, sklady, atd.	<input type="radio"/>	
	C. obchody, závodní jídelny, restaurace, atd.	<input type="radio"/>	
	D. nemocnice, chirurgická oddělení, laboratoře, atd.	<input type="radio"/>	
	E. staveniště v interiéru	<input type="radio"/>	
	F. staveniště v exteriéru	<input type="radio"/>	
	G. doprava (auto, vlak, pěší chůze)	<input type="radio"/>	
	H. lesy, parky, pole, stodoly atd.	<input type="radio"/>	

7.	Přicházíte ve vašem zaměstnání do kontaktu s následujícími látkami?			Prosím, označte v každém řádku!
		ano	ne	
	A. kovový prach	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	B. nafta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	C. léčiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	D. barvy/ laky	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	E. rozpouštědla	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	F. změkčovadla	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	G. rtuť	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	H. kadmium	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	I. jiné kovy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	které?			

8.	Přicházíte do kontaktu s nebezpečnými materiály, nebezpečnými odpady nebo jinými speciálními chemikáliemi?		
	ne	<input type="radio"/>	
	nevím	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	se kterými?		

F. Sociodemografie

1.	Žijete sama se svým dítětem?		
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	

2.	Kde jste se narodila? Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!				
		vyšetřované dítě	matka	otec dítěte/manžel/partner	
	v ČR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	v jiném státě	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	<i>v jakém?</i>	

3.	Od kdy žijete v ČR? Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!				
		vyšetřované dítě	matka	otec dítěte/manžel/partner	
	od narození	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	od roku	----	----	----	

4.	Jakými jazyky doma mluvíte?		
	česky	<input type="radio"/>	
	jiným jazykem/jinými jazyky	<input type="radio"/>	
	<i>kterým/kterými?</i>	

5.	Prosím, uveďte pro VŠECHNY členy domácnosti: pohlaví, věk, kuřáctví.				
		pohlaví muž žena		věk --	kuřák ano ne
	matka			--	○ ○
	vyšetřované dítě	○	○	--	○ ○
	1. další osoba	○	○	--	○ ○
	2. další osoba	○	○	--	○ ○
	3. další osoba	○	○	--	○ ○
	4. další osoba	○	○	--	○ ○
	5. další osoba	○	○	--	○ ○
	6. další osoba	○	○	--	○ ○
	7. další osoba	○	○	--	○ ○
	8. další osoba	○	○	--	○ ○

6.	Jaké máte vzdělání? <i>Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!</i>		<i>Prosím, zaškrtněte v každém sloupci pouze jednu odpověď!</i>
		matka otec dítěte/manžel/partner	
	A. bez vzdělání	○ ○	
	B. neukončené základní vzdělání	○ ○	
	C. ukončené základní vzdělání	○ ○	
	D. ukončené středoškolské vzdělání	○ ○	
	E. středoškolské pomaturitní studium (např. jazyková škola, nástavbové kurzy, rekvalifikační kurzy, apod.)	○ ○	
	F. vyšší odborná škola, vysokoškolské vzdělání (Bc., Mgr., MUDr., JUDr., apod.)	○ ○	
	G. doktorské studium (Ph.D., CSc., DrSc.)	○ ○	
	H. nevím		○

7.	Jaké je vaše současné pracovní zařazení? <i>Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!</i>		<i>Prosím, označte v každém sloupci!</i>
		matka otec dítěte/manžel/partner	
	<p>A. Práce (i neplacená pro rodinný podnik), včetně zácviku nebo placené stáže</p> <p style="text-align: right;"><i>plný úvazek</i></p> <p style="text-align: right;"><i>částečný úvazek</i></p> <p>B. Nezaměstnaný</p> <p>C. Žák, student, rekvalifikace, neplacená praxe</p> <p>D. Důchod, předčasný důchod nebo ukončení podnikání</p> <p>E. Trvale zdravotně postižený</p> <p>F. Povinné veřejné práce</p> <p>G. Práce v domácnosti</p> <p>H. Nepracující z jiných důvodů</p>	<p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p>	

8.	Jaká je Vaše současná pracovní pozice v zaměstnání? <i>Prosím, odpovězte za sebe i za otce dítěte/manžela/partnera, který s Vámi žije v domácnosti, pokud je to možné!</i>		<i>Prosím označte v každém sloupci!</i>
		matka otec dítěte/manžel/partner	
	<p>A. Vedoucí pracovník</p> <p>B. Odborný pracovník</p> <p>C. Technický pracovník</p> <p>D. Administrativní pracovník</p> <p>E. Pracovník ve službách nebo prodeji</p> <p>F. Kvalifikovaný odborník v zemědělství, lesnictví a rybolovu</p> <p>G. Živnostník</p> <p>H. Strojní mechanik, montér</p> <p>I. Nekvalifikované práce</p> <p>J. Práce v ozbrojených silách</p>	<p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> <input type="radio"/></p>	

9.	Můžete, prosím, odhadnout, do jaké kategorie patří Váš čistý příjem domácnosti, který máte k dispozici? (Čistý příjem = hrubý příjem všech členů domácnosti po zaplacení daní, zdravotního a sociálního pojištění a bez peněz posílaných jiné rodině (např. výživného na dítě z minulého vztahu, adopce na dálku, apod.).)			
	<div>< 11 500 Kč</div> <div>11 500 – < 13 800 Kč</div> <div>13 800 – < 17 300 Kč</div> <div>17 300 – < 20 700 Kč</div> <div>20 700 – < 26 500 Kč</div> <div>26 500 – < 34 500 Kč</div> <div>34 500 – < 46 000 Kč</div> <div>> 46 000 Kč</div>	<div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div> <div><input type="radio"/></div>		

Příloha č. 11

Dotazník - Sběr vzorku první ranní moči



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

DEMOCOPHES

Dotazník

Sběr vzorku první ranní moči

ID účastníka	_____
Datum (<i>rozhovoru</i>)	_____.201_
ID tazatele	__
Podpis tazatele	
Místo odběru	

1.	Doručen první ranní vzorek moči?		
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	
	<i>důvody:</i>		

2.	Datum a čas odběru vzorku	<i>Všechny časové údaje musí mít 24 hodinový formát: např.: 16:30, 09:10, 23:15</i>
	__ __ 201__ v __:__ <i>den měsíc rok hod:min</i>	

3.	Kdy jste naposledy <u>před</u> odběrem ranního vzorku močil/a?	
	__ __ 201__ v __:__ <i>den měsíc rok hod:min</i>	

4.	Kdy jste naposledy <u>před</u> odběrem ranního vzorku jedl/a?	
	__ __ 201__ v __:__ <i>den měsíc rok hod:min</i>	

5.	Byl/a jste vystavena tabákovému kouři v <u>průběhu posledních 24 hodin</u>? Prosím vzpomeňte si na všechny možné lokality (doma, v autě, v práci...).		
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	

6.	Který z těchto následujících typů rychlého občerstvení jste jedl/a v průběhu uplynulých 24 hodin?	<i>Vícenásobné odpovědi možné.</i>	
	A. zmražené, zabalené v kartónovém obalu		<input type="radio"/>
	B. zmražené, zabalené v plastovém sáčku		<input type="radio"/>
	C. rychlé občerstvení typu fast food		<input type="radio"/>
	D. konzervované jídlo (konzervy)		<input type="radio"/>
	E. sušené, zabalené v plastovém obalu		<input type="radio"/>
	F. sušené, zabalené v plastovém sáčku		<input type="radio"/>
	G. žádné		<input type="radio"/>

7.	Kdy jste naposledy před odběrem jedl/a ryby nebo mořské produkty?		
	dnes		<input type="radio"/>
	včera		<input type="radio"/>
	před 2 dny		<input type="radio"/>
	před 3 dny		<input type="radio"/>
	před > 3 dny		<input type="radio"/>
	nevím		<input type="radio"/>

8.	Kolik vážíte <u>bez oblečení</u>? Prosím odpovězte co nejpřesněji.	<i>Zaokrouhlit na kg.</i>
	kg _ _	

9.	Kolik měříte (<u>bez bot</u>)? Prosím odpovězte co nejpřesněji.	<i>Údaje v cm.</i>
	cm _ _ _	

10.	Značení transportních sáčků	
	_ _ _ _ 201_ v _ _ : _ _ <i>den měsíc rok hod:min</i>	

11.	Nějaká zvláštní pozorování/poznámky?
	<div><div>.....</div><div>.....</div><div>.....</div><div>.....</div><div>.....</div></div>

Bude vyplněno v centru studie – vyplní laboratorní pracovníci

1.	Množství vzorku	
	Celková hmotnost	_ _ _ _

2.	Sub-vzorky (aliquóty)	<i>Počet připravených testovacích vzorků.</i>
	malé zkumavky	_ _
	velké zkumavky	_ _
	nádobky se šroubovacím uzávěrem	_ _

3.	Označení sub-vzorků a přepravních nádobek	<i>Očíslované štítky přilepeny?</i>
	ano	<input type="radio"/>
	ne	<input type="radio"/>
		<i>Prosím, udělejte to nyní.</i>

4.	Datum a čas zmražení vzorků.	
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> _ _ _ _ 201_ v _ _ : _ _ </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <i>den</i> <i>měsíc</i> <i>rok</i> <i>hod:min</i> </div>	

Příloha č. 12

Dotazník – Sběr vzorku vlasů



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

DEMOCOPHES

Dotazník

Sběr vzorků vlasů

ID účastníka	_____
Datum (<i>rozhovoru</i>)	_____.201__
ID tazatele	__
Podpis tazatele	
Místo odběru	

1.	Je získán souhlas k možnému odběru vzorku?		
	ano	<input type="radio"/>	
	ne	<input type="radio"/>	
	<i>důvody:</i>		

2.	Datum a čas odběru vzorku vlasů		
	--	--	201_
	<i>den</i>	<i>měsíc</i>	<i>rok</i>

3.	Jaká je přirozená barva vlasů?		
	černá/tmavě hnědá	<input type="radio"/>	
	hnědá	<input type="radio"/>	
	tmavá	<input type="radio"/>	
	blond/světlá	<input type="radio"/>	
	rudohnědá/rusá	<input type="radio"/>	
	šedá/popelavě blond	<input type="radio"/>	
	bílá	<input type="radio"/>	

4.	Byla v průběhu uplynulých 6 měsíců použita barva na vlasy/přeliv?		
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Kdy?</i>		
	před kolika měsíci	--	
	před kolika týdny	--	

5.	Jaký je přirozený typ vlasů?		
	rovné	<input type="radio"/>	
	zvlněné	<input type="radio"/>	
	kudrnaté	<input type="radio"/>	

6.	Byly Vaše vlasy v posledních 12ti měsících chemicky upraveny (např. trvalá, narovnání vlasů)?		
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Kdy?</i>		
	Před kolika měsíci	--	
	Před kolika týdny	--	

7.	Kdy jste si naposledy myl/a vlasy?		
	před několika dny	--	
	včera	<input type="radio"/>	
	před několika hodinami	--	

8.	Používali jste v posledních 6ti měsících šampon nebo jiný prostředek pro léčbu či prevenci vší?		
	ne	<input type="radio"/>	
	ano	<input type="radio"/>	
	<i>Jak je to dlouho?</i>		
	před kolika měsíci	--	
	před kolika týdny	--	
<i>Prosím, specifikujte značku: _____</i>			

9.	Odebraný vzorek vlasů (délka od hlavy)		
	cm – délka odebraných vlasů	--	

10.	Označení transportních sáčků		
	-- -- 201_ v --:-- <i>den měsíc rok hod:min</i>		

11.	Nějaká zvláštní pozorování/poznámky?

Příloha č. 13

Dotazník - Příjem vzorků a registrace



**Consortium to Perform
Human Biomonitoring on a
European Scale**

DEMOCOPHES

Dotazník

Příjem vzorků a registrace

Vyplní terénní pracovník

ID účastníka	_____
Datum (<i>rozhovoru</i>)	_____.201__
ID tazatele	__
Podpis tazatele	
Místo odběru	

DEMOCOPHES kód vzorku (ID) se vztahuje k odebíranému subjektu. Musí být stejný jako v dotazníku. Vzorek moči a vlasů bude předán kontaktní osobě v SZÚ v chladicí tašce včetně níže uvedených dokumentů – zkontrolovat označení shodným kódem

1. Informovaný souhlas
2. Vyplněný základní dotazník
3. Dotazník pro odběr moči
4. Dotazník pro odběr vlasů
5. Protokolární tabulka

DEMOCOPHES: registrace vzorku v SZÚ

Vyplní laboratorní pracovník prvního kontaktu

ID vzorku matka	ID vzorku dítě

1. POČET A TYP PŘIJATÝCH VZORKŮ

- ☐ moč
- ☐ vlasy

2. PŘÍJEM VZORKŮ

a. Balení:

- ☐ Nenalezen žádný problém
- ☐ Problémy s:

Podpis:

- ☐ Poškozené balení
- ☐ Rozmražen chladicí prostředek
- ☐ Jiné:.....

b. Vzorky: udržujte vzorky mezi 4-8°C do doby, než budou rozděleny na alikvóty. Není nutné pro vzorky vlasů.

- ☐ Nenalezen žádný problém
- ☐ Problémy s:

Podpis:

- ☐ Rozlitý vzorek/rozbitá nádoba
- ☐ Nedostatečné množství (☐ moč ☐ vlasy)
- ☐ Neshoda v ID
(mezi vzorky a dotazníkem)
- ☐ Jiné:.....

c. Dokumenty:

Dokumenty přiložené ke vzorkům se musí shodovat s jinými dokumenty (informovaný souhlas, dotazníky – viz výše)

Přílohy
k odběrům 1-5
(viz výše)

ano ne

--	--

Podpis:

3. DATUM A ČAS ZMRAZENÍ VZORKŮ PRO BIOBANKU

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	2	0	1	<input type="text"/>	v	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
den	měsíc	rok						hod.		min		

4. POZOROVÁNÍ

.....
.....
.....

Podpis:

5. ALIKVÓTY:

Jsou předány všechny potřebné alikvóty?		Ano		Ne
Počet alikvótů předaných k analýze				
Počet alikvótů pro biobanku				

Objem alikvótů závisí na požadavcích techniky analýzy. Počet alikvótů musí být takový, aby byla zajištěna možnost provedení analýzy, repliky a případné opakované analýzy. Původní objem musí odpovídat minimálnímu objemu, potřebnému v laboratoři k analýze a reanalýze.

6. PŘEDÁNÍ VZORKŮ DO JEDNOTLIVÝCH LABORATOŘÍ:

Identifikace každého vzorku musí být specifikována a harmonizována (např. přidání písmena určujícího identifikaci typu vzorku za kód vzorku DEMOCOPHES: U pro moč, H pro vlasy).

Po příchodu vzorku do laboratoře každá laboratoř přidělí vzorku interní kód (Interní ID) (identifikace by měla být zahrnuta v tomto formuláři za účelem zajištění vystopovatelnosti).

Vzorky předává laboratorní pracovník prvního kontaktu vedoucím příslušných laboratoří

Pro předání vzorků do jednotlivých laboratoří použít přiložené průvodky

Příloha č. 14a

Interní kontrola kvality

Interní kontrola kvality:

Interní kontrola kvality znamená, že osoba, která vede rozhovory, se současně kontroluje.

Musí být vyplněno v PC pro každou rodinu, odevzdávat se bude první prosincový týden.

Před zahájením terénních prací: kontrola dohodnutých termínů návštěv v domácnosti a všech potřeb pro realizaci studie

Před 1.návštěvou v domácnosti (resp. v centru): kontrola všech papírových dokumentů a dalších potřeb nutných k návštěvě.

Před 2.návštěvou v domácnosti (resp. v centru): kontrola všech papírových dokumentů a dalších potřeb nutných k návštěvě.

Po 2. návštěvě v domácnosti (resp. v centru): kontrola vyplnění všech dokumentů, kontrola popisu vzorků a dalšího zacházení s nimi, doplnění protokolární tabulky, odevzdání všech písemností do laboratoře. Zkušenosti zapsat do „log-booku“.

Ve vyšetřovacím centru: zkontrolovat místnosti a vybavení

Před 1. návštěvou v domácnosti

Datum:

ID matky/dítěte:

Je uvedena adresa a telefon pro návštěvu?

Ano ☐ Ne ☐

Jsou připraveny všechny dotazníky a papíry pro návštěvu?

Ano ☐ Ne ☐

Chybějící je doplněno:

informovaný souhlas (strana dvě dvakrát)

odpovědní karta

protokolární tabulka

dotazník pro non-respondenta (pro případ odmítnutí účasti na místě)

formulář odstoupení ze studie

Manuál pro terénní činnost

leták o sledovaných látkách a případné další informační prospekty

podklady pro tazatele

kopie zvacího a informačního dopisu

propiska pro vyplnění dotazníku

čistý papír

Návod na odběr moči

materiály potřebné pro odběry moči: plastové nádobky 2x, zip sáček 2x, rukavice na odběr

log-book (pracovní deník)

boty na přezutí

identifikační karta tazatele

Před 2. návštěvou v domácnosti

Datum:

Jsou připraveny všechny dotazníky a papíry pro návštěvu?

Ano ☐ Ne ☐

Chybějící je doplněno:

informovaný souhlas

odpovědní karta

protokolární tabulka

dotazník pro non-respondenta (pro případ odmítnutí účasti na místě)

formulář odstoupení ze studie

Manuál pro terénní činnost

leták o sledovaných látkách a případné další informační prospekty

podklady pro tazatele

kopie zvacího a informačního dopisu

dotazník pro odběr moči 2x

dotazník pro odběr vlasů 2x

základní dotazník

dotazník – Příjem vzorků a registrace

propisky pro vyplnění dotazníků

čistý papír

potřeby na označení vzorků

materiály potřebné pro odběry vlasů: nůžky, dezinfekce a čtverce na otření, lepicí páska, hřeben, 2 obálky a plast.zkumavka (pro případ potřeby na krátké vlasy), zipovací sáček

potřeby na odnesení vzorků moči (chladicí taška s namraženými vložkami)

odměna pro dítě

log-book (pracovní deník)

boty na přezutí

identifikační karta tazatele

Po návštěvě v domácnosti

Byly provedeny všechny rozhovory a předány všechny potřebné dokumenty spolu se vzorky laboratornímu pracovníkovi 1. fáze?

Ano ☐ Ne ☐

Chybějící věci jsou označeny a musí být doplněny:

protokolární tabulka

odpovědní karta

informovaný souhlas

dotazník pro non-respondenta (v případě odstoupení ze studie)

formulář odstoupení ze studie (pokud je)

náborový dotazník (papírově)

základní dotazník

2x dotazník pro odběr moči

2x dotazník pro odběr vlasů

dotazník Příjem vzorků a registrace

Byly odebrány všechny vzorky a náležitým způsobem zajištěny během přepravy?

Ano ☐ Ne ☐

Vzorek moči matky

Vzorek moči dítěte

Vzorek vlasů matky

Vzorek vlasů dítěte

Jsou zkušenosti z návštěvy v domácnosti zaznamenány v log-book?

Byl předán dárek dítěti a máme podepsané potvrzení o předání ?

Ano ☐ Ne ☐

Je potřeba další návštěva nebo telefonický kontakt?

Ano ☐ Ne ☐

Pokud ano: proč a kdy

Ve vyšetřovacím centru

Datum

ID matky/ dítěte

Vypadalo vyšetřovací centrum čistě a pohodlně?

Ano ☐ Ne ☐

Byly místnosti vyšetřovacího centra vybaveny?

Ano ☐ Ne ☐

Chybějící uved'te a musí být doplněno:

jedna místnost – recepce s čekací zónou (s materiály pro zabavení dětí)

druhá místnost – určená pro odběr vzorků vlasů a písemných materiálů

Nábytek a další vybavení

stůl a dvě židle

další židle pro participanty

věšák

hry a knihy pro děti různých věkových skupin

přístupná toaleta, umyvadlo

Je snadný přístup (zvonek apod.?)

Ano ☐ Ne ☐

Příloha č. 14b

Interní kontrola kvality

Před zahájením terénních prací

Před zahájením terénních prací

Datum

Kontroloval:

1. jsou připraveny všechny materiály pro zahájení terénních prací?

Ano ☒ Ne ☒

Chybějící jsou zaškrtnuty a musí být doplněny:

Materiály:

- Manuál pro terénní činnost
- Leták o sledovaných látkách a případné další informační prospekty
- Kopie všech dotazníků včetně podkladů pro tazatele a formuláře o odstoupení ze studie
- Kopie informovaného souhlasu
- Kopie zvacího a informačního dopisu
- Propisky pro vyplnění dotazníků
- Čistý papír
- Ostatní papíry a materiály zmíněné u položky Návštěva v domácnosti

2. Je telefon funkční?

Ano ☒ Ne ☒

Poznámky:

Příloha č. 15

Informovaný souhlas

ID matky:
ID dítěte:

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
Tel.: 267082378, 267082268, 267082493, 267082987
Mobil: 602272681, 724090633
Email: mcerna@szu.cz; a.bat@szu.cz, kernova@szu.cz, edice@szu.cz

DEMOCOPHES pilotní studie humánního biomonitoringu v České republice

Informovaný souhlas

Účelem této studie je vyšetřit hladiny významných znečišťujících látek prostředí (kadmium, rtuť, ftaláty a kotinin) v organismech příslušníků české populace. V České republice je studie součástí projektu financovaného Evropskou Unií a účastní se jí celkem 21 evropských států.

Bližší údaje o projektu jsou obsaženy v informačním dopisu.

Pokud souhlasíte s účastí ve studii DEMOCOPHES a podepíšete informovaný souhlas, budete souhlasit zejména s následujícími činnostmi:

- s poskytnutím odpovědi na otázky týkající se Vašeho zdraví, životního stylu, zaměstnání a stravovacích zvyklostí v rámci návštěvy našeho odborného pracovníka ve Vaší domácnosti,
- s odběrem vzorků ranní moči a vzorku vlasů pro analýzu uvedených chemických látek,
- s uskladněním vzorků moči a vlasů pro případnou další analýzu po dobu 10 let v Biobance (zařízení pro uchovu lidských biologických vzorků),
- se zasláním Vašich výsledků Vám, pokud si to budete přát,
- s eventuálním dalším kontaktem v případě budoucího využití uložených vzorků.

Pokud byste nechtěla na některou z otázek v dotazníku odpovídat, nemusíte (s výjimkou několika málo otázek, které jsou povinné). Pokud byste nechtěla poskytnout moč nebo vzorek vlasů, sdělte to, prosím předem.

Důvěrnost informací

Všechny informace, které nám poskytnete o Vás nebo o Vašem dítěti, budou přísně chráněné před zneužitím. Data budou kódována a nebudou obsahovat žádné osobní údaje, které by vedly k identifikaci Vaší osoby nebo Vašeho dítěte (v souladu se zákonem o ochraně osobních údajů č. 101/2000 Sb.).

Zbývající vzorky moči a vlasů budou uchovány po dobu 10 let v Biobance a mohou být použity pro další výzkum v oblasti prostředí a zdraví. Pro další použití Vašich vzorků v budoucnu je vždy potřeba nové posouzení etickou komisí, která chrání Vaše zájmy.

Účast a odstoupení ze studie

Vaše účast ve studii DEMOCOPHES je plně dobrovolná. Je zcela na Vašem rozhodnutí, zda budete chtít přispět k řešení tohoto projektu.

Ze studie můžete odstoupit, i když jste předtím se svou účastí souhlasili.

ID matky:

ID dítěte:

Souhlas	Zaškrtněte, prosím
Přečetla jsem informační dopis a měla jsem možnost se zeptat na případné nejasnosti.	Souhlasím
Pochopila jsem, že moje účast je dobrovolná a že mohu kdykoliv ze studie odstoupit.	Souhlasím
Souhlasím s odběrem a analýzou vzorků mých vlasů a moči a s jejich dlouhodobým skladováním pro další výzkum zaměřený na prostředí a zdraví.	Souhlasím
Souhlasím, abych byla v budoucnosti kontaktována.	Souhlasím
Pochopila jsem, že z účasti nebudu mít žádný speciální prospěch.	Souhlasím
Souhlasím s účastí mého dítěte ve studii DEMOCOPHES, s odběrem a analýzou vzorků jeho vlasů a moči a s jejich dlouhodobým skladováním pro další výzkum zaměřený na prostředí a zdraví.	Souhlasím
Přeji si, aby mi byly sděleny výsledky analýzy mých vzorků.	Souhlasím
Přeji si, aby mi byly sděleny výsledky analýzy vzorků mého dítěte.	Souhlasím

Podpis

Jméno a příjmení hůlkovým písmem

Datum

Člen týmu

Podpis

Jméno a příjmení hůlkovým písmem

Datum

Podpíšte, prosím, obě kopie této stránky, jednu si ponechte a druhou vraťte tazateli.

Příloha č. 16

Formulář o odstoupení ze studie

Kód účastníka:

Formulář o odstoupení ze studie DEMOCOPHES

Tento formulář potvrzuje Vaše odstoupení se studie DEMOCOPHES.

Můžete jej vyplnit Vy, nebo pokud z nějakého důvodu nemůžete (např. z důvodu nemoci), může být vyplněn někým, kdo může jednat ve Vašem zastoupení.

Přeji si odstoupit ze studie DEMOCOPHES a požaduji:	Prosím, označte jednu možnost
ŽÁDNÝ DALŠÍ KONTAKT, VZORKY <u>MOHOU BÝT POUŽITY</u> DEMOCOPHES Vás již nikdy nebude kontaktovat přímo, ale stále má Vaše povolení k uchování a použití informací a vzorků, který jste poskytl/a dříve.	
ŽÁDNÝ DALŠÍ KONTAKT, VZORKY <u>NEMOHOU BÝT POUŽITY</u> Již Vás nebudeme dále kontaktovat ani získávat od Vás další informace; dosud získané informace a vzorky nebudou použity. Již odebrané vzorky budou zlikvidovány (i když mohou být určité problémy s vystopováním jejich zbytků, pokud již byly analyzovány). Budou uchovány pouze základní údaje pro účely auditu. Váš podepsaný Informovaný souhlas a Formulář o odstoupení od studie budou uloženy jako doklad Vaší žádosti. Odstoupení ze studie znamená, že data získaná od Vás nebudou použita. Nebude však pravděpodobně možné odstranit Vaše výsledky z databáze analýz, které již proběhly.	

Podpis

Jméno tiskacím písmem

Datum

Podpis pracovníka

Jméno tiskacím písmem

Datum

Příloha č. 17

Předávací protokol

Státní zdravotní ústav
Projekt DEMOCOPHES, číslo projektu E 7244 - 323

ZÁZNAM O PŘEDÁNÍ VZORKŮ

**PŘEDÁVACÍ PROTOKOL PRO VZORKY
TERÉN - LABORATOŘ**

Typ vzorků: vlasy moč *(označte)*

Označení vzorků: CZ + kód

Číslo vzorků:

Počet vzorků: vzorky vlasů.....

vzorky moči.....

Datum dodání do laboratoře:

Předané papírové dokumenty:

informovaný souhlas	ano	ne
základní dotazník	ano	ne
dotazník pro odběr moči – matka	ano	ne
dotazník pro odběr moči – dítě ano	ne	
dotazník pro odběr vlasů – matka	ano	ne
dotazník pro odběr vlasů – dítě ano	ne	
protokolární tabulka	ano	ne
dotazník příjem a registrace vzorků	ano	ne

Předal:

Přijal:

Poznámky a doplňující údaje:

Předávací protokol bude ve dvou vyhotoveních (1 pro laboratoř a 1 pro terénního pracovníka).

Příloha č. 18

Dopis s výsledky



Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 10042 Praha 10
Tel.: 267 082 378, 267 082 268

Email:
mcerna@szu.cz
a.bat@szu.cz
lucie.tomaskova@szu.cz

Vážená paní,

rádi bychom Vám i Vašemu dítěti poděkovali za účast v celoevropské studii DEMOCOPHES. V příložených tabulkách Vám zasiláme Vaše výsledky včetně komentářů k jejich významu.

Jednalo se o vyšetření kadmia, metabolitů ftalátů a kotininu v moči a rtuti ve vlasech. Podrobnější informace o jednotlivých sledovaných látkách, jejich výskytu, možném působení a zdrojům zátěže naleznete v letáku, který Vám byl předán na začátku studie a který je současně uveden na stránkách Státního zdravotního ústavu: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/cophes-democophes>.

KADMIUM	Matka		Dítě	
Vaše naměřené výsledky	Číselná hodnota μg kadmia /l moči		Číselná hodnota μg kadmia /l moči	
Limitní hodnoty	1. stupeň 1 $\mu\text{g/l}$	2. stupeň 4 $\mu\text{g/l}$	1. stupeň 0,5 $\mu\text{g/l}$	2. stupeň 2 $\mu\text{g/l}$
Co znamenají vaše výsledky?	Pokud jsou Vaše hodnoty pod 1 $\mu\text{g/l}$, není Vaše zdraví ohroženo. Hodnoty nad 1 $\mu\text{g/l}$ upozorňují, že zdravotní riziko nemůže být vyloučeno. Hodnoty nad 4 $\mu\text{g/l}$ upozorňují na možné zdravotní riziko.		Pokud jsou hodnoty u Vašeho dítěte pod 0,5 $\mu\text{g/l}$, není jeho zdraví ohroženo. Hodnoty nad 0,5 $\mu\text{g/l}$ upozorňují, že zdravotní riziko nemůže být vyloučeno. Hodnoty nad 2 $\mu\text{g/l}$ upozorňují na možné zdravotní riziko.	
Co můžete udělat pro snížení rizika?	Omezit kouření a pobyt v zakouřeném prostředí. Omezit konzumaci vnitřností.		Omezit pobyt dítěte v zakouřeném prostředí. Omezit konzumaci vnitřností.	



Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 10042 Praha 10
Tel.: 267 082 378, 267 082 268

Email:
mcerna@szu.cz
a.bat@szu.cz
lucie.tomaskova@szu.cz

KOTININ	Matka	Dítě
Vaše naměřené výsledky	Číselná hodnota μg kotininu /g kreatininu	Číselná hodnota μg kotininu /g kreatininu
Mezní hodnoty	50 μg kotininu /g kreatininu	
Vysvětlení	Osoby s hodnotou vyšší než 50 $\mu\text{g/g}$ kreatininu patří mezi kuřáky nebo nekuřáky s vysokou zátěží pasivního kouření.	
Co tyto výsledky pro Vás znamenají	<p>Pokud nebyl kotinin v moči prokázán, znamená to, že jste v době cca 24 h před odběrem moči nebyla v kontaktu s cigaretovým kouřem.</p> <p>Zjistitelné hodnoty kotininu v moči znamenají, že jste byla v kontaktu s cigaretovým kouřem.</p> <p>Osoby, které mají hodnoty kotininu vyšší než 50 $\mu\text{g/g}$ kreatininu mohou být buď kuřáci nebo nekuřáci, kteří často pobývají v zakouřeném prostředí.</p>	<p>Pokud nebyl kotinin v moči Vašeho dítěte prokázán, znamená to, že v době cca 24 h před odběrem moči nebylo dítě v kontaktu s cigaretovým kouřem.</p> <p>Zjistitelné hodnoty kotininu v moči znamenají, že Vaše dítě bylo v kontaktu s cigaretovým kouřem.</p>
Co můžete udělat pro snížení rizika?	Snažte se vyhýbat se cigaretovému kouři. Pokud jste kuřáčka, přestaňte kouřit. Cigaretový kouř poškozuje Vaše zdraví a zdraví Vašeho dítěte.	Zajistěte, aby Vaše dítě nebylo v kontaktu s cigaretovým kouřem, který prokazatelně poškozuje zdraví.



Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 10042 Praha 10
Tel.: 267 082 378, 267 082 268

Email:
mcerna@szu.cz
a.bat@szu.cz
lucie.tomaskova@szu.cz

FTALÁTY	Matka	Dítě
Vaše naměřené výsledky	Číselná hodnota $\mu\text{g/l}$ moči	Číselná hodnota $\mu\text{g/l}$ moči
Limitní hodnoty	300 $\mu\text{g/l}$ moči	500 $\mu\text{g/l}$ moči
Co tyto výsledky pro Vás znamenají?	<p>Pokud jsou Vaše hodnoty pod 300 $\mu\text{g/l}$, není Vaše zdraví ohroženo.</p> <p>Hodnoty nad 300 $\mu\text{g/l}$ upozorňují na možnou zvýšenou zátěž.</p>	<p>Pokud jsou hodnoty u Vašeho dítěte pod 500 $\mu\text{g/l}$ není jeho zdraví ohroženo.</p> <p>Hodnoty nad 500 $\mu\text{g/l}$ upozorňují na možnou zvýšenou zátěž Vašeho dítěte.</p>
Co můžete udělat pro snížení rizika?	<p>Omezovat používání plastových výrobků obsahujících ftaláty.</p> <p>Pravidelně odstraňovat prach v domácnostech (může obsahovat ftaláty).</p> <p>Omezovat konzumaci konzervovaných potravin a polotovarů balených v plastu a preferovat čerstvé produkty.</p>	<p>Omezovat použití plastových hraček.</p> <p>Omezovat konzumaci konzervovaných potravin a polotovarů balených v plastu a preferovat čerstvé produkty.</p>



Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 10042 Praha 10
Tel.: 267 082 378, 267 082 268

Email:
mcerna@szu.cz
a.bat@szu.cz
lucie.tomaskova@szu.cz

RTUŤ	Matka	Dítě
Vaše naměřené výsledky	Číselná hodnota $\mu\text{g/g}$ vlasů	Číselná hodnota $\mu\text{g/g}$ vlasů
Limitní hodnoty	5 $\mu\text{g/g}$	5 $\mu\text{g/g}$
Co tyto výsledky pro Vás znamenají?	Pokud jsou Vaše hodnoty pod 5 $\mu\text{g/g}$, není Vaše zdraví ohroženo.	Pokud jsou hodnoty u Vašeho dítěte pod 5 $\mu\text{g/g}$, není jeho zdraví ohroženo.
Co můžete udělat pro snížení rizika?	Hlavním zdrojem organické formy rtuti jsou dravé mořské i sladkovodní ryby (žralok, mečoun, štika, candát). Omezte proto jejich konzumaci. Naopak ryby s nízkým obsahem rtuti (treska, losos, sardinky, kapr, pstruh aj.) konzumujte alespoň 1 - 2x týdně.	Děti by neměly konzumovat dravé mořské ryby jako je žralok či mečoun. Ryby s nízkým obsahem rtuti (treska, losos, sardinky, kapr, pstruh aj.) by měly konzumovat alespoň 1 - 2x týdně v porci úměrné věku.

Souhrnné výsledky studie DEMOCOPHES z ostatních evropských států budou průběžně uváděny na webových stránkách <http://www.eu-hbm.info/democophes>.

V případě jakýchkoliv dotazů a nejasností nás kontaktujte na emailech či telefonních číslech uvedených v záhlaví dopisu.

Za celý tým projektu Democophes Vám děkuje její koordinátorka prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Příloha č. 19

Abstrakt přijatý na konferenci

Humánní biomonitoring - výsledky evropské studie COPHES/DEMOCOPHES

Milena Černá^{1,2}, Andrea Krsková¹, Kateřina Forysová³, Anna Grafneterová¹, Danuše Antošová¹, Marek Malý¹

¹ Státní zdravotní ústav, Praha

² Univerzita Karlova, 3. LF v Praze

³ Krajská hygienická stanice Liberec

Abstrakt

Úvod: Týmy ze 17 evropských států (Belgie, Česká republika, Dánsko, Irsko, Kypr, Lucembursko, Maďarsko, Německo, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Spojené království, Španělsko, Švédsko a Švýcarsko) zkoumaly expozici populace rtuti, kadmiu, tabákovému kouři a některým ftalátům a možné souvislosti s životním stylem za použití biomarkerů a údajů získaných z dotazníkového šetření.

Cíl studie: Demonstrovat uskutečnitelnost harmonizovaného přístupu k humánnímu biomonitoringu (HBM) za účelem získání srovnatelných výsledků v Evropě.

Metodika: Účastníky studie byly děti ve věku 6–11 let a jejich matky mladší 45 let. V každém státě bylo prostřednictvím škol získáno 120 párů matka – dítě, polovina z městské, polovina z venkovské oblasti (u nás Praha a Liberecko). Formou řízeného pohovoru s matkami byly získány údaje o prostředí, v kterém s dítětem žijí, o výživě, postoji ke kouření a dalších faktorech vztahujících se ke sledovaným biomarkerům. Moč a vlasy byly odebrány podle standardního operačního protokolu. Analyzující laboratoře byly vybrány standardním postupem pro zajištění kvality. Pro statistické šetření byl použit program Stata.

Výsledky v ČR: Obecně hladiny sledovaných biomarkerů nepřekračovaly zdravotně významné limitní hodnoty (pokud existují). Hodnoty Cd v moči české populace se pohybovaly nad evropským průměrem, u dospělých se zvyšovaly s věkem a kuřáctvím a klesaly se vzdělaností.

Koncentrace Hg ve vlasech byly nižší než průměr v Evropě. Zvyšovaly se s konzumací ryb, s věkem a vzdělaností. U městské populace byly vyšší než u venkovské.

Hladiny metabolitů ftalátů v moči se pohybovaly nad evropským průměrem, byly nejvyšší u nejmladších dětí, vyšší u chlapců. Tato data jsou v ČR prioritní.

Hladina kotininu v moči dětí byla vyšší než evropský průměr. Tento výsledek poukazuje na problém pasivního kouření dětí v ČR.

Závěry: Na základě použití harmonizovaných a standardizovaných protokolů a zajištění kvality lze generovat data srovnatelná mezinárodně. Jednotné standardní operační postupy vypracované a ověřené v tomto projektu představují základ pro další rozvoj humánního biomonitoringu a využití dat pro regulaci expozice a další preventivní opatření.

Poděkování:

Projekt, spolufinancovaný z programu LIFE+LIFE09 ENV/BE/000410, MŠMT, číslo projektu 7EX11063, z prostředků SZÚ a PRVOUK P02-environmentální výzkum